BEHANDLUNGSMETHODEN DER WESENTLICHEN VIRUSENCEPHALITIDEN SEIT 1895

Ruth-Maria Korth

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München im Klinikum Großhadern

Behandlungsmethoden der wesentlichen Virusencephalitiden seit 1895

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Ruth-Maria Korth

aus
München

München 1978

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Lahòda
Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schrader

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.12.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinem lieben Vater zum Andenken und meiner Mutter zum Dank

Inhalt

		Seite
	Einleitung	1
1	Das Entdecken der Erreger und die Entwicklung der Vakzine	3
11	Gründe und Ziel der Vakzineherstellung	3
12	Erreger der Encephalitis lethargica	3
13	Die Herpes-Encephalitiden	4
131	Entdeckung des Virus und Diskussion um Encephalitis-lethargica-Erreger	4
132	Herpes-Vakzine	5
14	Russische Fernost-Encephalitis	5
141	Isolierung und Infektionszyklus	5
142	Vakzineherstellung	5
15	Frühsommer-Meningo-Encephalitis	7
151	Entdeckung des Virus	7
152	Prophylaxe der Frühsommer-Meningo-Encephalitis	8
16	Louping Ill-Virus	8
17	Mücken-Encephalitiden	9
171	Entdeckung und Diskussion um das Virus der Japanischen Sommer-Herbst-Mücken-Encephalitis	9
172	Vakzine gegen die Japanische Sommer-Herbst-Mücken-Encephalitis	9
173	Isolierung der verschiedenen anderen Encephalitiden	9

2	Passive Immunisierung	11
21	Geschichte der allgemeinen Immuno-therapie	11
211	Verschiedene Theorien	11
212	Begründen der Serumtherapie durch Behring	11
213	Dualismus von Chemotherapie und Immuno-therapie von Paul Ehrlich	12
22	Geschichte der spezifisch gegen die Ence-phalitis epidemica gerichteten Sero-therapie	13
221	Behandlung der Encephalitis epidemica in den zwanziger Jahren durch Stern	13
222	Stabilisierung der Göttinger Erfolge durch Busses Nachuntersuchung in den dreißiger Jahren	15
23	Gegen andere Encephalitiden gerichtete Serotherapien in den dreißiger und vier-ziger Jahren	17
231	Behandlung mit Rekonvaleszentenserum	17
232	Ersatz des Rekonvaleszentenserums durch Immunseren	17
233	Diskussion um die Applikationsart	17
234	Zusammenfassung der Schwierigkeiten der Serotherapie und ihr Stellenwert in den fünfziger Jahren	18
24	Geschichte der Immunglobuline	19
241	Gamma-Globuline	19
242	Gamma-Venine	19
243	Liquorgängigkeit	20
244	Bedeutung der Immunglobuline in der Therapie der Encephalitiden	20

3	Unspezifische Hemmung	21
31	Begründen der Reiztherapie durch August Bier	21
32	Reiztherapie vor Isolierung des Cortisons	21
321	Schacherls Vaccineurin Fieberkur	21
322	Unspezifische Proteinkörpertherapie der zwanziger Jahre	23
323	Netters Terpentininjektionen	24
33	Cortisontherapie der Encephalitiden	24
331	Entdeckung und Synthese	24
332	Bammers Zusammenfassung über Erfolge der Cortisontherapie während der fünfziger Jahre	
333	Warren und Schaltenbrand als Fürsprecher des Cortisons in der Diskussion der sechziger Jahre	26
334	Bock als schärfster Kritiker in der Diskussion der sechziger Jahre	26
335	Staehelins und Wylers Warnung vor latenter Verschlechterung der Infektionskrankheiten	28
336	Heutige Meinung	28
34	Das Interferon	28
341	Geschichte	28
342	Qualität und Wirkungsweise des Interferons	29
343	Erfolge und Schwierigkeiten der klinischen Anwendung	30

4	Chemotherapie	31
41	Allgemeine Geschichte der Chemotherapie	31
411	Einführung der Chemie in die Medizin durch Paracelsius	31
412	Paul Ehrlich und die Begründung der Chemotherapie	31
42	Trypaflavin	32
421	Entdeckung und allgemeine Vor- und Nachteile des Antiseptikums	32
422	Erfahrungen mit Trypaflavin bei der Encephalitistherapie	33
43	Urotropin	35
44	Jod	37
45	Andere nur mäßig oder punktuell erfolgreiche Medikamente	38
451	Elektrokollargol	38
452	Dispargenininjektionen	39
453	Ekupin und Vuzin	39
454	Versuche der fünfziger Jahre	39
46	Virostatica	39
461	Entdeckung des Infektionsmodus und die daraus folgenden Richtlinien der Therapie	39
462	In Tierversuchen erprobte Virustherapie und -prophylaxe	40
463	Beim Menschen lokal und systematisch angewandte Virostatica	41
464	Nachteile der bisher vorhandenen Virostatica	43

5	Die unterstützende Therapie der Encephalitis	44
51	Die Arbeit Oppenheims im Jahre 1895	44
511	Begleittherapie gegen die Lues	44
512	In Kombination mit der Luestherapie gemachte Behandlungsversuche	44
513	Kritik an Oppenheims Annahme einer infektiösen Ätiologie durch Karl Koch, 1909	45
52	Kuranleitung der Bilz-Natur-Heilanstalt aus dem Jahre 1900	45
53	Die begleitenden Maßnahmen von Sterns Serotherapie	47
531	Therapie der akuten Encephalitis	47
532	Therapie der chronischen Encephalitis	47
54	Die begleitenden Maßnahmen von Schacherls Fiebertherapie 1927	48
541	Therapie der akuten Encephalitis	48
542	Therapie der chronischen Encephalitis	49
55	Die begleitenden Maßnahmen von Economos Jodtherapie 1929	50
551	Die Therapie der akuten Encephalitis	50
552	Die Therapie der chronischen Encephalitis	52
56	Die von Meyer angewandte Iontophorese des Jahres 1939	53
57	Zusammenfassung der unterstützenden Therapie im Jahre 1957 von Regina Freymann	54
571	Behandlung der akuten Phase	54
572	Behandlung der chronischen Phase	55
58	Heutige Maßnahmen	56

6 Diskussion 57

7 Zusammenfassung 61

Literaturverzeichnis 62

Lebenslauf 74

Einleitung

Geschichte des Encephalitisbegriffs und der Ätiologie

Die Encephalitis ist in früheren Jahrhunderten sowohl sporadisch als auch epidemisch vorgekommen.

Hippokrates und Livius beschrieben im Altertum influenzartige Erkrankungen mit Lähmungen (58). Ob es sich dabei um eine Encephalitisform gehandelt hat bleibt unklar, da die Beschreibungen nicht sehr genau waren. Die Bezeichnung Lethargos gibt keinen Hinweis auf eine Verwandtschaft mit der Encephalitis lethargica, da sie für jeden fieberhaften Zustand mit hochgradiger Schwäche und Somnolenz angewandt wurde (28).

Für das Vorkommen der Encephalitis im Mittelalter dient besonders die Beschreibung Sydenhams über die "Febris comatosa" als Beweis. Die "Febris comatosa" konnte in den Grippezeiten 1673/75 beobachtet werden und war eine Mischung aus langdauernder Schlafsucht mit Delirien und Fieber (28).

Berndt prägte 1830 den Begriff Encephalitis lethargica für Encephalitiden, die dem Scharlach folgten (28).

Die als Polioencephalitis bekannte Nona des Jahres 1890 wurde retrospektiv von Autoren, die die Encephalitis lethargica in den zwanziger Jahren untersuchten, als Encephalitis lethargica eingestuft. Es handelte sich um eine im Anschluß an eine Influenza-Epidemie in einigen Orten Italiens auftretende, eigentümliche Schlafsucht, die ebenfalls mit Augenmuskellähmungen einherging und zum Tode führen konnte (29).

1895 wurden sowohl das klinische als auch das pathologische Bild sporadisch auftretender Encephalitisfälle der Krankheitsbezeichnung "Encephalitis" zugeordnet, wobei die Abgrenzung gegenüber anderen neurologischen Erkrankungen noch Schwierigkeiten bereitete. Eine infektiöse Ätiologie wurde angenommen, konnte aber nicht bewiesen werden (77).

Der Begriff "Encephalitis lethargica" wurde den epidemieartigen Gehirnentzündungen, die seit 1917 überall zu beobachten waren, von Economo zugeordnet. Ende der zwanziger Jahre wurde die gleiche Erkrankung von anderen Autoren Encephalitis epidemica genannt (29,38).

Kurze Zeit später gelang es Economo, die infektiöse Natur der Erkrankung nachzuweisen, indem er infektiösen Gehirnbrei auf einen gesunden Affen übertrug, der daraufhin erkrankte. Er nahm den Diplostreptokokkus als Erreger an (29).

Stern legte 1922 durch eine genaue Zusammenstellung der Symptome und der Pathologie die Basis für seine lange gültigen Kriterien einer Differentialdiagnose (108).
Er stellte einen Indizienbeweis für die Virusätiologie der Erkrankung auf und betonte den Zusammenhang mit der Influenza (108).

Während einige Autoren den verschiedenen Encephalitiden eine einheitliche Ätiologie bei verschiedenem Verlauf zuordneten, nahmen andere wegen der unterschiedlichen Symptome und Malignität an, daß es sich um verschiedene Viren handeln mußte (38).

Die Isolierung der Viren, die in den dreißiger und vierziger Jahren folgte, beendete die Diskussion und ermöglichte die Herstellung von Impfstoffen.

1 Das Entdecken der Erreger und die Entwicklung der Vakzine

11 Gründe und Ziel der Vakzineherstellung

Der Mangel einer kausalen Therapie und die besonders schweren Verlaufsformen der meisten Encephalitiden haben dazu beigetragen, daß eine aktive Immunisierung der exponierten Bevölkerung früh forciert wurde. Voraussetzung dafür war die Isolierung der verschiedenen Viren (72).

1931 wurde das Bemühen der vorangegangenen zehn Jahre und die zukünftigen Aussichten der Encephalitisbehandlung mit den folgenden Worten zusammengefaßt: "Eine medikamentös-chemische mit Erfolg durchführbare Therapie gibt es für diese Krankheiten nicht. Demgegenüber hat eine teils aktiv, teils passiv durchgeführte Immunisierung ihre Berechtigung. Von prophylaktischen Impfmaßnahmen ist theoretisch ein Erfolg zu erwarten."(11, 87)

12 Der Erreger der Encephalitis lethargica (epidemica)

Das Virus, das die Encephalitis lethargica hervorruft, ist bis heute nicht isoliert. Viele Autoren sahen einen Zusammenhang zwischen den Encephalitiden und der Influenza, da sowohl der Encephalitis lethargica von 1920 als auch der Nona von 1890 große Influenzapandemien vorausgegangen waren. "Pandemische Grippe und epidemische Encephalitis stehen in einem indirekten Zusammenhang zueinander. Das eigentliche Virus der Encephalitis ist eine filtrierbare Noxe, die in einer harmlosen Form im Mundschleim vieler Menschen vorkommt. Die Aktivation dieser harmlosen Noxe erfolgt beim Menschen häufig (immer?), möglicherweise durch das Grippevirus, das auch andere Keime (Pneumokokken, Streptokokken usw.) aktivieren kann. Das einmal aktivierte Encephalitisvirus kann dann auch vielleicht pathogen wirken, ohne daß immer eine Grippe mit wirksam ist." (109)

Durch einen Indizienbeweis wurde wahrscheinlich gemacht, daß das Influenzavirus von 1918 der heutige Erreger der Schweinegrippe ist, der seine Pathogenität für den Menschen verloren hat (50). Heute ist aber nur schwer zu klären, ob das Schweinegrippevirus direkt eine Encephalitis auslösen konnte oder einen wenig virulenten Erreger (z.B. Herpes-Viren) aktiviert hat.

13 Die Herpes-Encephalitiden

131 Entdeckung des Virus und Diskussion um Encephalitis lethargica-Erreger

Das Herpes-simplex-Virus wurde 1913 von Grüter isoliert.
1921 wurde aus einem Lumbalpunktat ein "Encephalitis-Virus" gewonnen, bei dem man eine Verwandtschaft, wenn nicht Identität zum Erreger des Herpes febrilis nachwies. Bei der Beweisführung wurde auf die Möglichkeit einer Mischinfektion hingewiesen (27).

Bereits 1924 wurde klar, daß es sich um eine gewöhnliche Herpesencephalitis gehandelt haben mußte. Schnabel untermauerte diese Annahme mit gewagten Menschenexperimenten (114).

Die Herpes-simplex-Encephalitis entsteht in der Folge einer selten vorkommenden Herpessepsis und verläuft meist tödlich.

Das Herpes-zoster-Virus wurde 1932 von Taniguchi entdeckt und kann ebenfalls eine Encephalitis, meist in Form einer Meningoencephalitis hervorrufen.
Kommt es zu einer Erkrankung, liegt meist eine Reduktion der körpereigenen Abwehr vor, die ermöglicht, daß die Immunität gegen das Zoster-Varizellen-Virus durchbrochen werden konnte.

132 Herpes-Vakzine

Während die passive Immunisierung beim Zoster sinnvoll erscheint, ist die aktive Immunisierung nicht nötig, da die Immunität gegen das Varizellen-Virus das Normale ist. Eine Impfung gegen den Herpes-simplex erscheint ebenfalls nicht vernünftig, da das Virus bei sehr vielen gesunden Menschen gefunden wird, bei denen es höchstens lokale Erscheinungen verursacht.

Eine aktive Immunisierung scheint deshalb nur beim Herpes B-Virus, das bei Affen vorkommt und beim Menschen zu letal verlaufenden Encephalomyelitiden führt, das richtige Vorgehen zu sein. Die bisher durchgeführten Versuche sind aber noch nicht voll befriedigend.

14 Russische Fernost-Encephalitis (Synonym: Russische Frühling-Sommer-Encephalitis, Fernöstliche Waldencephalitis, Taiga-Encephalitis, Zeckenencephalitis).

141 Isolierung und Infektionszyklus

Da seit 1932 im Osten gehäuft Meningoenzephalitiden des Menschen beobachtet wurden (80), leitete Silber eine Untersuchung ein, die von 1937 - 1939 zu einer Isolierung der Virusstämme und zur Aufklärung des Infektionszyklus über die Zecke Ixodes persulcatus und vielleicht auch durch Haemophysalis concinna und Dermacentor silvarum führte (43).

142 Vakzineherstellung

Schon 1939 gelang es, die erste Formolvakzine aus dem Gehirn von infizierten Mäusen herzustellen und bald darauf die ersten Freiwilligen zu impfen (43, 116).

1939 wurde eine 1 %ige Vakzine erprobt, wobei von 925 Geimpften nur 0,2 % und von 1.185 Nichtgeimpften 2,2 % erkrankten.

Bei der Verimpfung einer 5 %igen Formolvakzine 1940 wurden von 9.578 Geimpften 0,01 % krank, während von den Nichtgeimpften 6.980 Personen 0,54 % an Encephalitis erkrankten. Aus dieser Gruppe starben 9 Personen. Die 5 %ige Formolvakzine wurde daraufhin bis 1954 angewendet (43, 116).

Später stellte man aus den Stämmen Sofjin, Ja-N-3 und 90 E neue Vakzine her (116).

Die 90-E-Vakzine wurde in westlichen Gebieten an 4.041 beruflich exponierten Personen geprüft, von denen 0,2 % erkrankten, während aus der Gruppe der Personen, die sich nicht impfen lassen wollten, 6 % krank wurden (116).

Der Erfolg der Sofjin- und Ja-N-Vakzine, die in östlichen Gebieten erprobt wurden, war noch ausgeprägter, denn im Gegensatz zu 2 Erkrankungen bei 2.010 Geimpften wurden 34,8 % der Nichtgeimpften krank (43, 116).

1955 wurde eine Trockenvakzine aus dem Gehirn infizierter Mäuse beschrieben, die bis zu einem Jahr wirksam bleiben sollte und dem Patienten weniger Risiken zumutete. Sie wurde nach der Inaktivierung durch Austrocknen im Vakuum hergestellt (43, 64).

Weil die Mäusegehirnvakzine trotzdem nicht ohne Komplikationen blieb, bedeutete die Herstellung einer Vakzine aus Gewebekulturen, die 1960 vorgestellt wurde, einen weiteren Fortschritt (65).

Die Wirkungsweise der Vakzine stellte man sich folgendermaßen vor: "Es ist durchaus möglich, daß durch die Anhäufung mit Antikörpern die zweite Phase der Dissemination der Viren auf hämatogenem Wege ausbleibt." (48)
Wurden die Patienten doch krank, so erklärte man sich das als "eine allergische Reaktion des Körpers auf die Viren, nicht aber ein neuer Befall der Nervenzelle" (48) oder nahm an, "daß die Pathogenese von abortiven und inapparenten Formen der ZE genau dieselbe ist wie in einem künstlich immunisierten Körper" (48).

Ende der fünfziger Jahre konnte der Erfolg der Impfung übersehen und festgestellt werden, daß eine Impfung zwar kein sicherer Schutz war, aber eine schwere Verlaufsform fast ausschloß (82). "Die Erfahrung hat gelehrt, daß die künstliche Immunisierung keinen hundertprozentigen Schutz gegen eine Infektion darstellt. Man kann jedoch mit Sicherheit behaupten, daß die Erkrankung bei den Immunisierten wesentlich leichter verläuft." (47)

1965 konnte das Kapitel der aktiven Immunisierung exponierter Personen gegen die Russische Fernost-Encephalitis mit einer Nachuntersuchung erfolgreich abgeschlossen werden (72).

15 Frühsommer-Meningo-Encephalitis (FSME, Central-european Encephalitis, Kumlinge Disease aus Finnland, Biphasische Meningoencephalitis)

151 Entdeckung des Virus

Obwohl bereits 1927 gehäuft gutartige, meningitische Erkrankungen des Zentralnervensystems in Niederösterreich beobachtet wurden (100), konnte das Virus erst 1948 von Gallia isoliert werden, 1949 gelang die Isolierung des Erregers aus Zecken (52, 43).

Die Beziehung zwischen Frühsommer-Meningo-Encephalitis, Biphasischer Meningoencephalitis und Russischer Fernost-Encephalitis war unklar (43), bis Untersuchungen, die 1962 veröffentlicht wurden, zeigten, daß das Virus der Centraleuropean Encephalitis durch seine Antigeneigenschaften nicht von dem Virus der Biphasischen Meningoencephalitis abzutrennen war, während es sich von der Russischen Fernost-Encephalitis unterschied (25).

152 Prophylaxe der Frühsommer-Meningo-Encephalitis

Da bei der biphasischen Meningoencephalitis das Virus durch den Genuß roher Ziegenmilch auf den Menschen übertragen werden konnte, war neben der Zeckenbekämpfung das Vermeiden roher Ziegenmilch in gefährdeten Gebieten eine wesentliche Maßnahme. "In encephalitisgefährdeten Gebieten soll nur abgekochte Ziegenmilch genossen werden." (49)

Da man lange annahm, daß Frühsommer-Meningo-Encephalitis und die Russische Fernost-Encephalitis identisch seien, schlug man vor, die gleiche Vakzine zu verwenden. "Die praktischen Erfahrungen haben gelehrt, daß zu Zwecken der Immunisierung auf Grund der verwandten Antigeneigenschaften die Vakzinen der ZE mit guter Wirkung verwendet werden konnten."(49) Dabei verstand man unter ZE die Zeckenencephalitis oder Russische Fernost-Encephalitis.

Obwohl die Identität geklärt war, bereitete die Herstellung einer unschädlichen, guten Vakzine noch Schwierigkeiten, wobei die russische Vakzine ein lange unerreichtes Vorbild war. "Für die aktive Immunisierung bemüht man sich einerseits, aus Gewebekulturen Vakzinen mit nicht vermehrungsfähigen Viren (formalin- und hitzeinaktiviert) herzustellen ..., ähnlich den in Rußland verwendeten Vakzinen..., nachdem man mit Vakzinen, die aus Gehirnen von Mäusen und Saugmäusen gewonnen wurden, Komplikationen beobachtet hatte" (73).

16 Louping III-Virus

Es handelt sich hier um eine menschenpathogene Schafkrankheit, die ebenfalls von Zecken übertragen wird. 1930 wurde das Virus von Pool, Brownlee und Wilson entdeckt und 1943/44 seine Antigenverwandtschaft zum Virus der Russischen Fernost-Encephalitis aufgeklärt (23, 24).

17 Mücken-Encephalitiden

171 Entdeckung und Diskussion um das Virus der Japanischen Sommer-Herbst-Mückenencephalitis

Während die erste Beschreibung der Japanischen Sommer-Herbst-Mückenencephalitis auf Kawakita (1871) zurückgeht, wurde ihr Erreger erst 1934 durch Hayashi isoliert (72).

Besonders die Japanische Sommer-Herbst-Mücken-Encephalitis spielte in der Diskussion über die einheitliche Ätiologie aller Encephalitiden Anfang der dreißiger Jahre eine Rolle (38). Sie wurde deshalb im Gegensatz zur Economoschen A-Encephalitis als B-Encephalitis bezeichnet (72).

172 Vakzine gegen die Japanische Sommer-Herbst-Mücken-Encephalitis

1938/39 wurden die ersten Impfversuche durchgeführt. Nur 25 % der Geimpften konnten nach 25 Tagen Antikörper aufweisen (43).
Ein weiterer Versuch 1942/43 war ebenfalls unbefriedigend (43).

Inzwischen ist eine erfolgreiche Impfung möglich, denn bereits 1965 konnte über das Zurückgehen der Erkrankung berichtet werden. "Vakzinationsversuche mit formolisierten, nicht vermehrungsfähigen Viren von Menschen und auch Pferden in Mittel- und Südjapan haben die Morbidität z.T. erheblich senken können."(74)

173 Isolierung der verschiedenen anderen Encepahlitiden

Das Virus der St. Louis Encephalitis wurde 1933 nach einer Epidemie in den USA von Armstrong und McCordock isoliert.

Erst 1951 wurde das Murrey-Valley-Encephalitis-Virus isoliert, obwohl bereits 1917/18 in Australien große Epidemien beobachtet wurden.

Von dem amerikanischen Pferdeencephalitiden ist ebenfalls seit Ende des 19. Jahrhunderts berichtet worden. 1931 fanden Mayer et al. das Virus der westlich equinen Encephalitis, 1933 Ten Broeck, Merrill, Gietner und Straham das Virus der östlichen equinen Encephalitis und 1938 Wyckhoff und Beck das Virus der Venezulanischen equinen Encephalitis.

2 Passive Immunisierung

21 Geschichte der allgemeinen Immunotherapie

211 Verschiedene Theorien

Louis Pasteur (1822-1395) und Robert Koch (1843-1910) erklärten sich die abgeschwächte Wirkung der Erreger nach mehrfachem Kontakt mit dem Organismus als eine verminderte Pathogenität der Mikroorganismen (97).

Als es 1888 den Franzosen Charles Richet (1850-1953) und Jules Héricourt (1850-1933) gelang, eine Immunität durch Seruminjektionen von Hunden auf Kaninchen zu übertragen, wurde deutlich, daß es zellunabhängige Antikörper geben mußte.

1887 neutralisierte Behring Milzbranderreger mit Serum immuner Ratten in vitro und zog daraus den wesentlichen Schluß: "Die Immunität von Kaninchen und Mäusen, die gegen Tetanus immunisiert sind, beruht auf der Fähigkeit der zellenfreien Blutflüssigkeit, die toxischen Substanzen ..., unschädlich zu machen" (98). Damit erkannten Behring und sein Mitarbeiter Kitasato, daß es sich bei dem von ihnen entdeckten Antitoxin um eine Substanz handelte, die auch nichtvermehrungsfähige Giftstoffe neutralisieren konnte und begannen damit, die Antigen-Antikörperreaktion als ein biochemisches Phänomen anzusehen (97).

212 Begründen der Serumtherapie durch Behring

Obwohl Behring durch seine Lebensarbeit die Serumtherapie begründete, behinderte er die Vermeidung ihrer beiden größten Nebenwirkungen, der Übertragung von Krankheiten und die allergischen Reaktionen, denen man mit einer Reindarstellung begegnen wollte, durch einige Aussagen erheblich. "Mir kommt dieses Bestreben, das wirksame Prinzip erst rein darzustellen und dann gelöst wieder zu verwenden,so vor, als ob man aus einem edlen Rheinwein das wirksame Prinzip künstlich extrahieren wolle, nicht etwa zum Zweck wissenschaftlicher Untersuchung, sondern um es hinterher in Wasser aufgelöst zu trinken, an Stelle des urwüchsigen Rebensaftes."(98)

Parallel zu Behrings Untersuchungen erforschten bereits 1902 Richet und Portier die Anaphylaxie im Tierexperiment. Diese frühen Untersuchungen fielen deshalb nicht so ins Gewicht, weil die Serumtherapie hauptsächlich bei schweren Krankheiten angewandt wurde, für die keine Heilmittel zur Verfügung standen und die selbst viel gefährlicher waren als eine mögliche anaphylaktische Reaktion. Trotzdem wird sowohl bei Behring als auch bei späteren Autoren dieses Problem lange unterschätzt, fast vernachlässigt.

213 Dualismus von Chemotherapie und Immunotherapie von Paul Ehrlich

In seinem Aufsatz "Chemotherapie von Infektionskrankheiten" zeigte Paul Ehrlich im Jahre 1909 die grundsätzlichen Wege der Therapie der Infektionskrankheiten auf. Er sah sowohl in der spezifischen Chemotherapie als auch in der Immunotherapie neue Möglichkeiten im Kampf gegen die Infektionskrankheiten, wobei er Nebenwirkungen der Serumtherapie wie Behring abschwächte. "Aber andererseits ist doch der Unterschied der beiden Richtungen ein sehr großer, indem es sich bei der Immunotherapie um komplizierte Reaktionsprodukte tierischer Organismen, die verschiedenartigen Antikörper handelt, die ihrer Entstehung nach eine strenge Spezifität aufweisen und ausschließlich gegen die Bakterien oder deren giftige Produkte gerichtet sind. Einen schädigenden Einfluß üben diese Substanzen an und für sich, wenn wir von Ballaststoffen, die den blutliefernden Tieren entstammen, absehen, überhaupt nicht aus. In dieser Hinsicht stellt die Serumtherapie das Ideal jeder Therapie dar, indem die Heilstoffe ausschließlich die Parasiten abtöten, ohne den Körper zu schädigen. Deswegen wird auch jeder Verständige in allen Fällen, in denen die Immunotherapie - gleichgültig ob in aktiver oder passiver Form - anwendbar ist, dieser vor jeder anderen Therapie den Vorzug geben" (40).

Das Wissen um die Giftigkeit der vorhandenen Chemotherapeutika für Organismus und fremden Mikroorganismus zugleich ließen Paul Ehrlich, der durch seine Arbeiten die Chemotherapie begründete, der Immunotherapie den Vorzug geben.

22 Geschichte der spezifisch gegen die Encephalitis epidemica gerichteten Serotherapie

221 Behandlung der Encephalitis epidemica in den zwanziger Jahren durch Stern

Während die Wiener Klinik der Encephalitis-epidemie mit Jod und Vaccineurin zu begegnen suchte, wendete Stern in der Göttinger Klinik Rekonvaleszentenserum an. Er verwendete nur Serum aus dem Blut wirklicher Rekonvaleszenten und nicht Seren von Kranken, die chronisch-amyostatische Erscheinungen hatten. Den Ärzten stand keine Methode zur Verfügung, um die Immunstoffe zu bestimmen, man nahm aber an, daß die Immunstoffe viele Monate im Blut der Kranken vorhanden seien.

Stern behandelte 20 Patienten mit Rekonvaleszentenserum und deutete die von ihm beobachtete Besserung als kausalen Erfolg. "Diese Ansicht stützt sich nicht nur darauf, daß wir auch bei schweren Encephalitisfällen nach der Einspritzung gute und schnelle Heilungen gesehen haben, sondern vor allen Dingen darauf, daß es evtl. gelingt, im Anschluß an intramuskuläre Injektionen von etwa 20-50 ccm Serum schlagartig im Verlauf von Stunden eine Änderung des Gesamtzustandes zu beobachten, die um so weniger als reine Zufälle darum gedeutet werden kann, weil wir im Wiederholungsfall, d.h. dann, wenn der Erfolg der Injektionen zunächst nicht anhielt, sondern der Zustand sich erneut verschlimmerte und eine Erneuerung der Injektionen erforderlich machte, genau die gleiche Aufklärung des Bewußtseins, die überraschende Besserung des subjektiven Befindens feststellen konnten."(110)

In vier der von Stern behandelten Fälle beobachtete er eine unmittelbare Wirkung. In den anderen Fällen schien ihm der Erfolg zwar nicht so eindeutig und stürmisch, da er in diesen Fällen Resterscheinungen nach akuten Encephalitiden und chronisch-amyostatische Patienten behandelte, aber er berichtete von einer Besserung vieler Erscheinungen.

Da von anderen Autoren nach der Einspritzung von gewöhnlichem Pferdeserum (4), nach der endolumbalen Gabe von Grippeserum (42) und nach Cruchets intraspinalen Injektionen von Heilseren ähnliche Erfolge berichtet wurden, stand zur Diskussion, ob die Wirkung des Rekonvaleszentenserums eine spezifische war. "Wir stehen also vor der Frage, ob nicht auch die Wirkung des Rekonvaleszentenserums eine unspezifische Proteinkörperwirkung darstellt."(111) Grünewald, der 10 Patienten erfolgreich mit Serum behandelte, machte einige Beobachtungen,die für die Spezifität des Rekonvaleszentenserums sprachen (51). Die Frage der Spezifität konnte damals nicht völlig geklärt werden, da ein wissenschaftlich exakter Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden den Autoren nicht möglich war.

Kling gelang es angeblich 1924, die Virulenzkraft des Erregers in einem infektiösen Rückenmarksbrei durch Rekonvaleszentenserum zu vernichten, die Ergebnisse wurden aber mit Skepsis aufgenommen, da sein Virus den anderen Forschern dubios schien (114).

Das Rekonvaleszentenserum wurde lange nur intramuskulär gegeben, weil man sich zwar eine sterile Injektion zugetraut hätte, in der Göttinger Klinik aber nicht die Sterilität der Serumgewinnung möglich war, der man sich aber in Anstalten für Serumgewinnung schon näherte (114). Obwohl die Liquorsperre anatomisch noch nicht völlig geklärt war, wandte man sich früh dem Problem der Liquorgängigkeit des intramuskulär gespritzten Serums zu. "Die Liquorsperre, die ich vorhin erwähnte, fürchten wir wegen der entzündlichen Beschaffenheit der Hirngefäße nicht übermäßig, man wird aber trotzdem daran denken können, die Liquorsperre wenigstens für die Plexus noch zu vermindern."(115)

Da keine Nebenwirkungen beschrieben wurden, wurde die gute Verträglichkeit des Rekonvaleszentenserums hervorgehoben. "Injektionen von 50 ccm, die beliebig oft wiederholt werden können, werden offenbar gut vertragen."(112)
Allerdings war man sich der Gefahr einer Infektionsübertragung, besonders von Lues und Tuberkulose bewußt. "Daß Lues und aktive Tuberkulose von der Anwendung ausgeschlossen werden müssen, ist selbstverständlich."(115) Zum Ausschluß der Lues stand die Wassermann-Reaktion bereits zur Verfügung. "Daß nur wassermannegative Sera benutzt werden dürfen, ist selbstverständlich."(112)

222 Stabilisierung der Göttinger Erfolge durch Busses Nachuntersuchung in den dreißiger Jahren

Obwohl sich Stern in seinem 1924 geschriebenen Aufsatz um eine Klärung der langfristigen Erfolge seiner Serotherapie bemühte und einen Vergleich zu 24 nicht spezifisch behandelten Kranken vorstellte, von denen 4 starben, 13 chronisch unheilbar krank und 3 unter Resterscheinungen litten, war eine Beurteilung des Erfolges erst nach mehreren Jahren möglich. "Ergebnisse der Behandlung der akuten Encephalitis epidemica können erst jetzt, nachdem die eigentliche Epidemiewelle seit Jahren verebbt ist, eindeutig festgestellt werden." (17)

Der Grund für die verzögerte Nachuntersuchung war, daß der Encephalitis epidemica häufig entweder sofort nach der akuten Phase oder einem Intervall eine chronisch-amyostatische Encephalitis folgte. "Um so größer war aber die Enttäuschung, als so mancher "geheilt" entlassene Patient nach einiger Zeit die Klinik in dem trostlosen Zustand eines Parkinsonismus wieder aufsuchte."(17)

Leider sind einige Autoren diese Nachuntersuchung schuldig geblieben, wodurch die Erfolge der Trypaflavinbehandlung von Buss und Peltzer, der Jodinjektionen von Economo und der Vaccineurintherapie von Schacherl letztlich nicht zu beurteilen waren. "Zahlreiche Einzelveröffentlichungen über Heilerfolge bei der aktuen Encephalitis epidemica dürfen darum nicht mehr als Belege für den Erfolg einer bestimmten Therapie unbedenklich in der Literatur weiterhin angeführt werden, wenn diese seiner Zeit mit Recht veröffentlichten Fälle nicht bei der späteren Erkenntnis des heimtückischen Verlaufs der Erkrankung erneut nachuntersucht worden sind." (18)

Busses Nachuntersuchung beschränkte sich auf die Kranken, die mit Rekonvaleszentenserum behandelt wurden. Im Gegensatz zum Encephalitikerserum, das von Kranken mit einer chronischen Encephalitis epidemica gewonnen wurde und dem Busse auch Heilwirkung zusprach, handelte es sich beim Rekonvaleszentenserum um ein Serum, das den Patienten in einem nicht länger als 2 bis 3 Monate nach der aktuen Erkrankung liegenden Stadium abgenommen wurde.

Das Ergebnis der Untersuchung gab den Bemühungen der Göttinger Klinik mit Einschränkungen Recht. "Unsere Feststellungen, die mindestens 6 Jahre nach der akuten Erkrankung erhoben worden sind, haben ergeben, daß von den 28 mit Rekonvaleszentenserum behandelten Fällen auch heute noch 22, d.h. 78,6 % als geheilt bezeichnet werden können, während drei, d.h. 10,7 % im akuten Stadium gestorben und weitere drei später chronisch geworden sind." (20)

Indem Busse isoliert mit Rekonvaleszentenserum behandelte Fälle mit denen vergleicht, die in Kombination mit anderen Mitteln therapiert worden sind, versuchte er seiner Arbeit mehr Objektivität zu geben, war aber durch die geringe Zahl der ihm zur Verfügung stehenden Fälle und die mangelnden Vergleichsmöglichkeiten zu anderen Methoden, besonders der unspezifischen Serotherapie behindert. "Die Annahme einer spezifischen immun-biologischen Wirkung des Rekonvaleszentenserums dürfte dann berechtigt sein, wenn durch das Serum so auffällige Dauererfolge erzielt worden sind, wie sie von irgendeiner anderen Behandlungsmethode, insbesondere auch durch nichtspezifische Seren und Proteinkörper, auch nur entfernt nicht erreicht werden." (19)

Trotz dieser Mängel war sowohl die wissenschaftliche Sorgfalt von Stern als auch das Bemühen von Busse wesentlich für die nachfolgenden Ärzte, zumal andere Arbeiten diese Gründlichkeit oft nicht erreichten. Seine Schlußfolgerung lautete: "Wenn wir somit auch die Frage einer spezifisch-immunbiologischen Wirkung des Rekonvaleszentenserums offen lassen müssen, so kann doch auf Grund der Erfahrungen der Göttinger Klinik die Anwendung des Rekonvaleszentenserums in der Behandlung der akuten Encephalitis epidemica erneut nur dringend empfohlen werden." (21)

23 Gegen andere Encephalitiden gerichtete Serotherapie in den dreißiger und vierziger Jahren

231 Behandlung mit Rekonvaleszentenserum

In Rußland wurden die ersten Versuche mit Rekonvaleszentenserum 1937 mit gutem Erfolg durchgeführt. Nach der Gabe von 2-4-8-15 ccm Serum subarachnoidal innerhalb von 2 Tagen wurden Temperaturabfall, Besserung des Allgemeinbefindens, Ausbleiben von Lähmungen und völlige Wiederherstellung der Beweglichkeit beobachtet (43, 83).

Während die Japaonica B-Encephalitis mit eigenem Rekonvaleszentenserum behandelt wurde, benutzte man für die Therapie der biphasischen Meningo-Encephalitis, deren Zugehörigkeit zur Gruppe der Frühsommer-Meningo-Encephalitis lange nicht geklärt war, das Rekonvaleszentenserum der Personen, die an der Russischen Fernost-Encephalitis erkrankt waren (43, 83).

232 Ersatz der Rekonvaleszentenseren durch Immunseren

Da das Rekonvaleszentenmaterial begrenzt war, bemühte man sich, es durch Immunseren von Pferden und Ziegen zu ersetzen. Eine Untersuchung, in der der Erfolg von Pferdeserum mit der Injektion von Blut Rekonvaleszenter verglichen wurde, brachte keine klaren Ergebnisse (43, 84).

233 Diskussion um die Applikationsart

Die intramuskuläre Injektion von zwei- bis dreimal 50 ccm wurde als komplikationsloseste Methode früh in der akuten Phase angewendet und manchmal mit der Injektion von 8 bis 10 ccm Serum subarachnoidal kombiniert. Einige Autoren schlugen die cisternale Applikation bei chronischen und akuten Stadien vor (42, 37).

Bei Bulbärsymptomen wurde auf die subarachnoidale und intralumbale Applikation verzichtet, weil besonders bei der intralumbalen Injektion eine Verstärkung der Pleozytose und der meningitischen Symptome festgestellt wurden. Da bei "enteiweißten" Seren die Reaktion nicht so stark war, führte man die Wirkung auf die Zufuhr fremden Eiweißes zurück (43). Andere Autoren hielten die intralumbale oder suboccipitale Applikation wegen der ausgesprochenen Entzündungserscheinungen für streng kontraindiziert (43).

234 Zusammenfassung der Schwierigkeiten der Serotherapie und ihr Stellenwert in den fünfziger Jahren

Die wesentliche Schwierigkeit sowohl in der spezifischen Serotherapie als auch in der Therapie mit Immunglobulinen ist ihre notwendige frühe Applikation. "Selbst das während der Inkubationsperiode verabreichte Serum kommt zu spät, denn bereits während dieser Phase üben die Viren ihre schädigende Wirkung aus und sind zum Teil für die Antikörper unerreichbar ..." (44)

Ein virusneutralisierender Effekt wurde der Serotherapie unsicher zugestanden und eine Einflußnahme auf den Verlauf der Erkrankung für möglich gehalten. "Immerhin entsteht der Eindruck, daß die Dauer der akuten Phase bei Anwendung des Immunserums verkürzt wird. Es ist auch durchaus möglich, daß in einigen Fällen die abortive Verlaufsart eine Folge der Serotherapie war... Unklar blieb, ob ein Einfluß auf die Ausbildung bzw. Verhinderung von Lähmungen und ihre Regredienz vorhanden war." (45)

Nachdem die Rekonvaleszentenseren und die Immunseren fast vierzig Jahre in den Kliniken unter Beobachtung erprobt worden waren, stand fest, daß sie bei früher Applikation helfen können, aber keine sichere Therapie waren. "Daraus wird gefolgert, daß mit der Anwendung der Immunseren die Frage der Therapie der ZE nicht gelöst worden ist." (45)

24 Geschichte der Immunglobuline

241 Gamma-Globuline

Da die Gefahr der Anaphylaxie bei wiederholten Injektionen von Seren derselben Tierart doch groß war, bedeutete es einen großen Vorteil für die Serotherapie als Waller, Vaugham und Grubb 1956 die spezifischen Träger der Antikörperfunktion von vielen anaphylaxieauslösenden Ballaststoffen befreiten. Die Gamma-Globuline wurden bei Temperaturen unter 0^{o} C durch Alkoholfraktionierung aus dem menschlichen Vollplasma dargestellt (88).

Neben der Verminderung der Anaphylaxiegefahr war der Ausschluß von Infektionen incl. Hepatitis und die bessere Wirksamkeit durch einen 25mal so hohen Antikörpertiter als den im Plasma entscheidende Vorteile. Außerdem war es möglich die Gamma-Globuline lange zu konservieren (88).

Die Gamma-Globuline mußten intramuskulär injiziert werden, weil die intravenöse Injektion durch die Fähigkeit der IgG, Komplement zu binden, zu schweren Nebenwirkungen führen konnte. Man konnte Blutdrucksenkung, Bewußtseinsverlust und Fieber beobachten. Es wurden pro Kilogramm Körpergewicht 0,2 bis 0,3 ml injiziert (61).

242 Gamma-Venine

Durch die enzymatische Abspaltung des komplementbindenden F(c)-Stückes entstand das kleinmolekulare Gamma-Venin, das beide Antigenbindungsstellen des Gamma-Globulins enthielt. Die Vorteile einer damit möglichen intravenösen Injektion lagen in dem schnelleren und sichereren Erreichen des nötigen Blutspiegels.

Das lyophiliserte Präparat wurde als 5 % Lösung angewandt. Im Dauertropf gab man 1 bis 1,5 ml/kg Körpergewicht (61).

243 Liquorgängigkeit

1970 bezweifelte niemand mehr die Liquorgängigkeit. "... zu einem dynamischen Gleichgewicht zwischen der Antikörperkonzentration im Serum und im Liquor kommt. Es wurde festgestellt, daß für die Liquorgängigkeit weniger die Molekülgröße als vielmehr die Molekülstruktur" bestimmend war (75).

244 Bedeutung der Immunglobuline in der Therapie der Encephalitiden

Durch die notwendige frühe Anwendung ist der therapeutische Nutzen der Immunglobuline bis heute beschränkt. Eine wirkliche Bedeutung kommt nur der Anwendung vor der Inkubationszeit zu. "Wesentlich ist dabei die rechtzeitige Applikation; eine Behandlung einer manifesten Erkrankung des ZNS (2. Phase) bleibt dagegen ohne Erfolg." (73)

Durch die notwendige frühe Erkennung der Infektion und den hohen Preis der Immunglobuline wurde die passive Immunisierung lange nur auf Ausnahmen, z.B. auf Laborzwischenfälle, nicht aber als breite Prophylaxe oder Therapie für möglich gehalten. "Eine passive Immunisierung wird man in der Praxis nur bei Laborzwischenfällen vornehmen können,wenn eine Infektion konstatiert und dem Betroffenen durch Zufuhr von Hyperimmunglobulinen ein Sofortschutz vermittelt werden soll." (73)

Trotzdem bleibt nach der Infektion mit Encephalitis-Viren die passive Immunisierung bei früher Anwendung häufig die einzige Möglichkeit, das Angehen einer Infektion zu verhindern oder wenigstens ihren Verlauf zu mildern.

1974 faßte Wiesmann zusammen: "Jede passive Immunisierung kann jedoch wegen der beschränkten Halbwertszeit der übertragenen Antikörper nur kurze Zeit wirksam bleiben und sie kommt nur zur Auswirkung, wenn die Antikörper vor erfolgter Zellinfektion appliziert werden." (122)

3 Unspezifische Hemmung

31 Begründen der Reiztherapie durch August Bier (1861 - 1949)

Die Theorie der heilenden Wirkung von Reizen, deren richtige Mischung es herauszufinden galt, entstand aus der Erkenntnis, daß die Entzündung eine zweckmäßige Reaktion des Körpers sei, die gefördert werden müsse. Ein Regenerationshormon wurde postuliert, konnte aber nicht bewiesen werden (101).

Daraufhin wurden auch in der Neurologie Versuche mit verschiedenen Reizen durchgeführt. Es wurde über Erfolge einer Encephalitistherapie mit der Vaccineurin-Fieberkur, der unspezifischen Proteinkörperinjektion und nach der Abszeßbildung durch Terpentin berichtet. Obwohl durch die fehlenden Nachuntersuchungen und die geringe Anzahl von Fällen die berichteten Erfolge schwer einzuschätzen waren, wäre es möglich, daß die Besserung im Befinden vieler Kranker durch die streßbedingte künstliche Stimulation der Nebennierenrinde bedingt war.

32 Reiztherapie vor Isolierung des Cortisons

321 Schacherls Vaccineurin Fieberkur 1927

Die Grundlage der Fiebertherapie war die von Wagner Jauregg 1887 festgestellte Heilwirkung des Fiebers auf Psychosen, die er in vierzigjähriger Arbeit zu einer Therapie durch künstlich erzeugtes Fieber ausweitete.

In der Wiener Klinik wurde durch die Injektion von Vaccineurin, einem Staphylokokkenvaccin, in einem frühen Stadium der Encephalitis sehr hohes Fieber erzeugt, das die Sterblichkeit angeblich stark senkte.

"Ich kann sagen, daß mir in den letzten drei Jahren kein Fall mehr gestorben ist, was zwar noch nichts für die Zukunft sagt, und daß die mit Vaccineurin im Anfangsstadium behandelten Fälle bis jetzt auch keinerlei Rezidiverkrankungen zu verzeichnen haben." (92)

Das Vaccineurin wurde möglichst früh in sehr hohen Dosen, die auf mehrere Tage verteilt wurden, intravenös appliziert. "Ich beginne die Behandlung bei diesen Fällen mit der vollen Dosis von 1/50 intravenös." (92) Am nächsten Tag wurde die zweite Phiole, 1/25 intravenös, am dritten Tag die dritte Phiole, 1/20 intravenös und nach weiteren 48 Stunden die vierte Phiole, 1/20 intravenös, gegeben. Weitere Vaccineurininjektionen, von denen meist nicht mehr als sechs nötig waren, wurden im Abstand von drei bis vier Tagen verabreicht.

Die Wirkung des Vaccineurins muß besonders in so hohen Dosen erschreckend gewesen sein. "Die Wirkung ist gewöhnlich eine ganz gewaltige. Da die Fälle fast alle an und für sich bereits hoch fiebern, so ist, meist binnen einer halben Stunde unter Schüttelfrost, ein Anstieg bis auf 41° nichts Seltenes." (92) Der Schüttelfrost endete nach 30 Minuten, der Fieberanstieg nach 1 Stunde. Danach sank das Fieber unter das Normale und der Patient erwachte vorübergehend aus seiner Bewußtlosigkeit.

Im letzten Stadium der Therapie sollten die Injektionen mit Rücksicht auf den genesenden Patienten mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden. "Es empfiehlt sich das schon deshalb, weil nunmehr der Patient gewöhnlich bei Bewußtsein bleibt und nun die Schrecken der Reaktion, die während seiner Bewußtlosigkeit nur für die Umgebung bestanden, selbst erlebt." (93)

Obwohl zur Vorsicht gemahnt wurde, betrachtete man die Patienten als gerettet. "Gleichwohl kann der Kranke in diesem Stadium des Krankheitsverlaufes bereits als gerettet gelten." (93)

Die chronische Encephalitis wurde mit einem Medikamentengemisch behandelt, in dem ebenfalls Vaccineurin enthalten war. "Praktisch stellt sich die Behandlung so dar, daß man alle die erwähnten Heilmittel gemeinsam in einer 20 cm^3 - Spritze verabreicht. Man dosiert zuerst in einer 1 cm^3 - Spritze das Vaccineurin, spritzt es mit der armierten Spritze durch die Konsusöffnung der 20 cm^3 - Spritze in diese ein, zieht die Parathyreoidea - und die Natrium-kakodylicum-Dosis in die Spritze auf und zieht schließlich noch 10 cm^3 der Ca Cl_2-Lösung nach. Das Ganze wird dann intravenös injiziert. Sind die 18 Injektionen mit Vaccineurin erledigt, so ..." (96)

Economo empfahl 1929 Vaccineurin zusammen mit anderen Medikamenten in niedrigerer Dosierung, weil ihm Schacherls Dosen heroisch vorkamen und er sie nur in foudroyant einsetzenden Fällen verantworten wollte (30).

Obwohl die Vaccineurin-Fieberkur für den Patienten eine außerordentlich starke Belastung war, die nur mit unterstützenden Maßnahmen durchgeführt werden konnte, erschien die Zusammenstellung von Desinfektionsmitteln und Vaccineurin vielen als gute, klassische Therapie der Encephalitis. "Gleichzeitig mit der Jodmedikation verabreichen wir als allergisches Mittel Vaccineurin und daneben noch Urotropin ..." (33)

322 Unspezifische Proteinkörpertherapie der zwanziger Jahre

Bingel beobachtete nach der Einspritzung von Pferdeserum eine Besserung der encephalitischen Symptome. Fendel sah in der endolumbalen Einspritzung von Grippeserum und Cruchet in der intraspinalen Injektion von Heilseren eine Möglichkeit, die Encephalitiker zu retten. Die Differenzierung zwischen der spezifischen und der unspezifischen Komponente des Rekonvaleszentenserums war für die damaligen Wissenschaftler eines der größten Probleme in der Beurteilung des Erfolges, während wir heute annehmen können, daß sicherlich beide Komponenten daran mitgewirkt haben, wenn ein Erfolg zu verzeichnen war.

Neben dem Rekonvaleszentenserum wurde auch Pneumokokken- und Poliomyelitisserum angewandt (30).

Einige Autoren erwarteten nach Milchinjektionen die Besserung vieler Symptome, besonders der Agrypnie (108).

323 Netters Terpentininjektionen

Durch die Injektion von 1 cm^3 reinstem, alten Terpentinöl in die tiefsten Schichten des Unterhautzellgewebes wurde ein künstlicher Fixationsabszeß an der Außenseite des Oberschenkels erzeugt. Die Nachteile waren die hohe Schmerzhaftigkeit, die Narbenbildung und die Heilungsdauer, die drei Wochen Bettruhe erforderte (30).
Die alte Theorie besagte, daß der aseptische Eiter die Antigene des pathogenen Virus enthalten solle und deshalb weiter zu verwenden sei (30).

33 Cortisontherapie der Encephalitiden

331 Entdeckung und Synthese

1935 isolierten P.S. Hench und E.C. Kendall das Cortison aus der Nebennierenrinde und Steiger und Reichstein synthetisierten das Desoxycorticosteron 1937. 1943 wurde das ACTH von Sayers und seinen Mitarbeitern isoliert (62).

Das Einführen des Cortisons und seiner Abkömmlinge in die Virustherapie stellte die alte Reiztherapie in den Schatten und bestimmte die Diskussion der folgenden Jahrzehnte.

332 Bammers Zusammenfassung über Erfolge der Cortisontherapie während der fünfziger Jahre

Die ersten Versuche einer neurologischen Therapie mit Cortison wurden in den Jahren 1949 bis 1952 durchgeführt. Sie verliefen erfolglos.

Die Experimente, die Moyer und seine Mitarbeiter 1950 durchführten, zeigten, daß die experimentell-allergische Encephalitis durch Cortison abgeschwächt werden konnte.

Die Wirkungsweise des Cortisons erklärte man sich bei nicht beeinträchtigter Antikörperbildung durch Absinken des Komplements, Inaktivierung der Proteolyse und Unterdrückung der Gewebsreaktionen.

Einige gute Heilerfolge schienen für das Cortison zu sprechen. In einer Tabelle wurde der Krankheitsverlauf von 14 Patienten beschrieben, die in den fünfziger Jahren mit Cortison behandelt wurden.

Behandlungsbeginn	Patienten	geheilt	defekt geh.
vor 8. Krankheitstag	8	8	–
nach 8. Krankheitstag	6	–	6

(1)

Die Wissenschaftler zogen den Schluß, daß sie mit einer völligen Heilung nur bei einer Applikation innerhalb der ersten 8 Tage rechnen könnten, während sie bei einem späteren Behandlungsbeginn mit einer Defektheilung rechnen mußten.

Da die Vorteile einer intrathecalen Applikation nicht offensichtlich waren, wurde das Cortison intramuskulär oder oral verabreicht.

Obwohl bereits in den fünfziger Jahren Nachteile des Cortisons wahrgenommen wurden, schienen die Vorteile zu überwiegen. "Eine vitale Indikation für die ACTH-Cortisonbehandlung besteht unserer Erfahrung nach für die akute Encephalomyelitis, die Neuromyelitis optica und die Landrysche Form der akuten Polyneuritis Guillain-Barrée." (22)

333 Warren und Schaltenbrand als Fürsprecher des Cortisons in der Diskussion der sechziger Jahre

Krankheitsgeschichten erfolgreich behandelter Patienten (118) und verblüffende Anfangserfolge ermutigten dazu, die Therapie fortzusetzen. "Der Arzt sieht immer wieder staunend, wie ein verfallener, leidender, apathischer Mensch schon nach 24 Stunden strahlend, angeregt, bester Laune ist und über eine wesentliche Besserung berichtet." (99)

Die Frage, ob es sich um einen symptomatischen oder kausalen Erfolg handelte, konnten selbst die begeistertsten Fürsprecher nicht beantworten. "Wir sind uns klar darüber, daß dies zum Teil Ausdruck des vermehrten Kraftgefühls, der verringerten Schmerzempfindungen und der gehobenen Stimmungslage ist, aber zum Teil sind es auch echte therapeutische Effekte." (99)

Für viele Krankheiten gab man zu, daß "die Corticoide auch in der Neurologie lediglich ein Symptomatikum sind, aber kein Heilmittel." (99) Andererseits versprach man sich von einer Langzeitbehandlung oder Dauermedikation eine Stabilisierung des Heilerfolges. "... daß eine Langzeitbehandlung und ein längeres Ausschleichen von größtem Vorteil ist und die Heilerfolge stabilisiert." (99)

334 Bock als schärfster Kritiker in der Diskussion der sechziger Jahre

Immer stärker rückten die Nachteile der Cortisontherapie in den Vordergrund. Man beobachtete Salz- und Wasserrentention, aseptische, avaskuläre Knochennekrosen, Insuffizienzzustände nach plötzlichem Absetzen oder bei Streß durch Aussetzen der Hypophysen-Nebennierdenrinden-Achse. Weiter gaben der geschönte Verlauf von Infektionen, die nicht vorhersehbare Veränderung des Hirndruckes, Psychosen, Steroidrheumatismus, mesenchymale Reaktionen und die Unsicherheit in der Dosierungskontrolle wegen der gleichen Symptome sowohl bei Unter- als auch bei Überdosierung Anlaß zu Bedenken.

Durch Gefäßprozesse sah man einen renalen Hochdruck fixiert und damit auch eine Erhöhung des diastolischen Blutdruckes. Neben Muskelatrophien und Osteoporosen war ein diabetogener Effekt nicht zu leugnen. Bei vorhandenem Diabetes traten gehäuft Leberschäden auf. Eine der größten Gefahren aber war die Entstehung von Ulcera mit der Gefahr der Perforation.

Eine absolute Kontraindikation stellten Ulcera, nicht beherrschbare Infektionen mit Viren, Pilzen, Toxoplasmen, Amöben, exsudativ, käsiger Tuberkulose, Psychosebereitschaft, schwerer Diabetes und das erste Drittel der Gravidität dar.

Die durch die verminderte Abwehr notwendige begleitende Antibiotikabehandlung war wegen der Gefahr des Florawechsels und der gefährlichen Resistenzentwicklung nur in Stößen möglich.

Durch Veränderungen der chemischen Struktur des Hormons versuchte man die Nachteile des Cortisons zu mildern. Bei Prednisolon brauchte keine Diät mehr eingehalten zu werden, da es nicht so stark wasser- und salzretinierend wirkte. Triamzinolon war zwar gut verträglich für den Magen und die Psyche und hatte keinen so starken diabetogenen Effekt, führte aber am stärksten Muskeldystrophie und Osteoporose herbei. Bei Dexamethason war der diabetogene Effekt beachtlich (5)

Durch die Zusammenstellung der Nebenwirkungen sollte nicht eine Ablehnung der Cortisontherapie, sondern eine erhöhte Vorsicht der behandelnden Ärzte diesem Medikament gegenüber erreicht werden. "In jedem Falle gilt: Therapie des Kranken mit Nebennierenrinde erfordert wache Gehirnrinde des Therapeuten." (6)

335 Staehelins und Wylers Warnung vor latenter Verschlechterung der Infektionskrankheiten

Im Laufe der Untersuchungen wurde deutlich, daß im Laufe der Cortisontherapie zwar die virusbedingten Läsionen unterdrückt wurden, sich die Produktion der Viren dagegen verstärkte, weil die Interferonwirkung zum Teil aufgehoben wurde, die Zellen länger funktionstüchtig blieben, die Antikörper unterdrückt wurden und die entzündliche Barriere nicht ausgebildet wurde (104).

Zwar schien in der Therapie der Meningoencephalitis die Therapie mit Cortison und die damit verbundene Einschränkung der Läsionen wesentlich, doch schien die Gefahr groß, daß man für symptomatisches Wohlergehen die Krankheit verschlimmerte statt sie zu verbessern.

336 Heutige Meinung

Obwohl die Diskussion um die Vor- und Nachteile von Cortison noch nicht beendet ist, mehren sich die Stimmen, die es wegen des verschönten Krankheitsverlaufs ablehnen. "Systematic corticosteroids, and in particular dexamethasone, should not be given." (103)

34 Das Interferon

341 Geschichte

1935 wurden die ersten Beispiele der Interferenz zwischen verschiedenen Virustypen bei Versuchen an Affen beobachtet. Daß die Interferenz ebenfalls in Gewebekulturen möglich war, entdeckte man 1942.

Eine Reihe von präzisen Untersuchungen bewiesen bis 1956, daß die Interferenz durch ein aktives oder inaktives Virusteilchen ausgelöst wurde, daß sie nicht auf verwandte Viren beschränkt war, daß sie kein passiver Vorgang war und daß die Interferenz eine bestimmte Zeit und eine bestimmte konstante Höhe der Temperatur benötigte. 1956 wurde durch die Arbeit von Isaac und Lindemann klar, daß eine Zwischensubstanz existieren mußte (57,66).

1957 wurde das Interferon entdeckt. In vivo war es lange nur prophylaktisch, nicht aber therapeutisch anzuwenden (66, 68).

342 Qualität und Wirkungsweise des Interferons

Das Interferon ist ein nicht-toxisches, nicht virus- aber artspezifisches Protein, das in virusinfizierten Zellen gebildet wird. Auf andere Zellen übertragen, macht es diese resistent gegen Virusinfektionen (68).

Über die Wirkungsweise des Interferons konnte erst in der letzten Zeit einige Klarheit gewonnen werden. "Interferon bindet sich zunächst an einem Rezeptor an der Zelloberfläche; an diesem Punkt ist wahrscheinlich die Artspezifität determiniert. Diese Bindung löst irgendwie die Neusynthese eines zellulären Proteins ("antivirales Protein") aus, welches in der Zelle über eine Hemmung der Replikation des infizierenden Virus wirkt." (69)

Die Art der Hemmung der Virusvermehrung scheint nicht bei allen Viren die gleiche zu sein. "Viren können in normaler Weise in interferonbehandelte Zellen eindringen, danach ist die Virusreplikation blockiert. Bei einigen Viren ist eindeutig die Eiweißsynthese der Ansatzpunkt für die Hemmung, während bei anderen die virale RNS-Bildung gestört ist." (69)

Wie das Interferon zwischen viralen und zellulären Stoffen zu unterscheiden vermag, ist noch nicht geklärt (68).

343 Erfolge und Schwierigkeit der klinischen Anwendung

1973 wurde einer Gruppe von Freiwilligen durch ein interferonhaltiges Nasenspray die Schnupfeninfektion erspart. 1975 erregte die Erhöhung der zweijährigen Überlebensrate von Patienten, die unter Knochensarkom litten und mit Interferon behandelt wurden, noch größeres Aufsehen als die vorangegangenen prophylaktischen Erfolge (68).

Die klinische Erprobung ist durch die geringe Menge verfügbaren Interferons begrenzt, da das Interferon aus menschlichen Leukozyten hergestellt werden muß (68).

Während in näherer Zukunft die Herstellung menschlicher Zellkulturen, die zur unbegrenzten Vermehrung fähig sind, angestrebt wird, liegt das Hauptziel in der Ermittlung der Aminosäuresequenz und ihrer chemischen Herstellung. Die Schwierigkeit der Reinigung der minimalen aber hochaktiven Interferonmenge würde mit der chemischen Synthese entfallen.
Wie andere niedermolekulare Stoffe können auch doppelsträngige RNS-Moleküle Interferon auslösen. Sie sind für die praktische Anwendung aber zu toxisch (68).

Neben technischen Schwierigkeiten der Herstellung und Reinigung muß das Problem der Resistenz gegenüber Interferon besonders sorgfältig geprüft werden. Obwohl sie bisher noch nicht beobachtet werden konnte, muß aus zwei Gründen eine weitere, vorsichtige Erprobung folgen. Bei einer Interferonresistenz würde es sich um eine Resistenz der Viren gegen unseren normalen Verteidigungsapparat handeln. Außerdem würde kein anderes Medikament, damit keine Alternative zur Verfügung stehen (68).
Ist man sich der möglichen Gefahr des Interferons bewußt, sollte man auch für die Therapie von Virus-Encephalitiden das Interferon im Auge behalten, da es ungiftig und wirkungsvoll ist.

4 Chemotherapie

41 Allgemeine Geschichte der Chemotherapie

411 Einführung der Chemie in die Medizin durch Paracelsius

Paracelsius (1493 - 1541), der sich als einer der ersten gegen die galenische Medizin und die mit ihr verbundenen Behandlungsmethode der Einläufe und des Aderlasses auflehnte, führte die Chemie in die Medizin ein.

Er lehrte die Verwendung von Schwefel, Blei, Antimon, Quecksilber, Eisen, Kupfer in ihren verschiedenen Verbindungen. Die Aufgabe der Chemie sah er nicht darin, Gold und Silber zu entwickeln, sondern wirksame Arzneien zu bereiten.

Gegen den Vorwurf, den Kranken Gift gegeben zu haben, wehrte er sich mit den Worten: "Alle Dinge sind Gift, und nichts ohne Gift, allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist." (102)

Um die Giftigkeit zu mildern, bemühte er sich, das wirksame Prinzip aus den Rohstoffen zu isolieren, um eine spezifische Behandlung zu ermöglichen (101).

412 Paul Ehrlich und die Begründung der Chemotherapie

In den folgenden 400 Jahren blieb die geringe therapeutische Breite der vorhandenen Mittel das große Problem. "Daß alle Stoffe, die wir zu solchen Zwecken anwenden, Gifte sind ... in Dosen, die therapeutisch Nutzen schaffen, auch Schädigungen des Körpers selbst auszulösen imstande sind ..." (40)

Aus der Einsicht in die Giftigkeit und die geringe Wirksamkeit der vorhandenen Mittel, wurden der Chemotherapie der folgenden Jahrzehnte die Richtlinien gesetzt.

"Will man experimentell an das Studium der Frage herantreten, so muß man zunächst Substanzen suchen, die 1. im Reagenzglas stark entwicklungshemmend oder abtötend auf Bakterien wirken, 2. praktisch ungefährlich für den Organismus sind, die schließlich 3. die Desinfektionswirkung auch im Organismus beibehalten." (39)

Um 1900 standen den Therapeuten Chinin gegen die Malaria, Jod und Quecksilber gegen die Syphilis, Atoxylbehandlungen, Arsenikalien, Azofarbstoffe und Triphenylmethanfarbstoffe zur Verfügung. Aus diesen vorhandenen Stoffen sollten nun speziell für die Mikroorganismen gefährliche Variationen geschaffen werden. "... für jede Parasitenart charakteristische Nebengruppierungen ausfindig zu machen, mit Hilfe derer man ein bestimmtes hochtherapeutisches Radikal- z.B. Arsen-, Jod- und Quecksilberreste - den betreffenden Parasiten aufzuzwingen vermag." (41)

42 Trypaflavin

421 Entdeckung und allgemeine Vor- und Nachteile des Antiseptikums

Benda stelle auf Anweisung von Ehrlich das Diaminomethyl-acridinium-Chlorid dar und nannte es wegen seiner trypanoziden Wirkung Trypaflavin (10).

In der Erprobung als Wundantiseptikum zeigten sich bald einige Vorteile des neuen Medikamentes. Es war auch im Organismus wirksam "daß diese Verbindung unter den von uns geprüften Substanzen das einzige stark wirkende Antiseptikum ist, dessen Wirksamkeit im Serum mehr als erhalten bleibt." (11)

Weitere Vorteile waren "geringe inhibierende Wirkung auf die Phagozytose", mangelnde Reizung der Haut und Schleimhäute und Stimulation des Wachstums von Granulationsgewebe (12).

Nachdem eine intravenöse Anwendung ausprobiert war, würde sie empfohlen (10).

Später wurden bei der intravenösen Anwendung pharmakokinetische Daten gesammelt. Es wurde Farbstoff in den Nieren und im Lungensputum nachgewiesen, wodurch man neben der Beobachtung, daß die Ausscheidung "nach einer Injektion von 0,2 g Substanz 36 - 48 Stunden" (8) dauerte, auf den Ausscheidungsmodus schloß.
Deshalb wurde in einer hämorrhagischen Nephritis eine Kontraindikation gesehen. Weitere Nachteile waren Nekrosen bei Gewebsinjektionen, das Absinken der Erythrozyten auf eine halbe Million, das Ansteigen der weißen Blutzellen um die Hälfte bis das Doppelte. Trotzdem sah man in der wiederholten intravenösen Injektion keine Gefahr (7, 63).

Über die Wirkungsweise des Trypaflavins bestand noch keine Einigkeit. Während einige Autoren die keimschädigende Wirkung auf eine Steigerung des retikuloendothelialen Apparates zurückführten (107), nahmen andere eine direkte keimtötende Wirkung an (26).

422 Erfahrungen mit Trypaflavin bei der Encephalitis-Therapie

Im St. Josephstift in Bremen wurde bereits Anfang der zwanziger Jahre die Encephalitis mit Trypaflavin behandelt, worauf die Sterblichkeit nur 16 % betrug, im Gegensatz zu anderen, die symptomatisch behandelnden Häuser, die eine Sterblichkeit von 28 % aufwiesen (14).

Besonders viel Wert wurde auf frühe Behandlung mit hinreichend großen Dosen gelegt. "In der Folgezeit habe ich sodann mit dem Facharzt für Nervenkrankheiten Peltzer jeden Fall von Encephalitis sofort mit intravenöser Trypaflavininjektion, täglich eine Ampulle einer 1/2 %igen Lösung, zuerst 5 und später 10 g 6 - 8 Tage lang behandelt, und zwar mit vorzüglichem Erfolge." (15)

Die behandelnden Ärzte berichteten von einer Verbesserung des Krankheitsbildes nach den Injektionen. "Das schwere Krankheitsbild ändert sich erst nach 4 Einspritzungen, indem die Kopfschmerzen nachlassen; Schmerzhaftigkeit beim Drehen des Kopfes sowie Nackensteifigkeit bestehen noch fort, dabei Schwindel und Ohrensausen. Nach 8 Einspritzungen, außer großer Schwäche und Schmerzhaftigkeit bei Kopfbewegungen, leidlich gutes Befinden. Drei Wochen nach Beginn der Krankheit außer allgemeiner Schwäche, Wohlbefinden ohne Störung von seiten des Nervensystems." (16)

Wegen der beobachteten Voreile und der scheinbar nicht vorhandenen Nachteile wurde das Trypaflavin mit folgenden Worten empfohlen: "Wenn aber das Trypaflavin, zeitig angewandt, sich als wirksam gegen Encephalitis erweist, dann ist es im Interesse der leidenden Menschheit und der Allgemeinheit dringend notwendig, daß diese Tatsache durch die, den Deutschen eigene, verneinende Kritik nicht länger geleugnet wird." (22)

Trypaflavin und Elektrokollargol wurden auch in Breslau angewandt, obwohl die behandelnden Ärzte wegen der unterschiedlichen Malignität der ververschiedenen Encephalitisfälle die Beweiskraft der Bremer Fälle bezweifelten. "Die von Buss und Peltzer beigebrachten Krankengeschichten stammen nun offenbar ebenfalls größtenteils aus dem Jahre 1923 (leider fehlt meist die Angabe des Jahres). Es scheint also nicht unmöglich, daß die damals in Bremen beobachteten Fälle ebenso wie die Breslauer von vornherein einen relativ benignen Charakter gehabt haben." (67)

Stern konnte 1924 keine regelmäßige Besserung nach Trypaflavininjektionen feststellen. "... einen Fall mit rascher Besserung nach Trypaflavin, aber auch einen anderen Fall, in dem Trypaflavin wirkungslos war ..." (115)

Da die Epidemie von 1922/23 eine besonders starke Neigung hatte, in ein chronisches Stadium überzugehen, wurden Nachtuntersuchungen gefordert, die die behandelnden Ärzte schuldig blieben. Deshalb wurde 1933 bedauernd festgestellt: "Eine solche Nachuntersuchung wäre besonders in den von Buss und Peltzer mit Trypaflavin "geheilten" Fällen erforderlich." (18)

Die Heilung der Encephalitis durch das Trypaflavin war noch nicht bewiesen, als sich in Tier- und Menschenexperimenten zeigte, daß seine Giftigkeit unterschätzt worden war (53).

Bei Tieruntersuchungen sah man, daß die Acridin-Derivate "ausgesprochene Lähmungsgifte für die motorischen Zentren des Rückenmarks und wahrscheinlich auch für diejenigen des Gehirns (Atmung)" (54) waren. Durch eine direkte Schädigung des Herzmuskels senkten sie den Blutdruck. Außerdem ging die Adrenalin-Erregbarkeit der Blutgefäße verloren. Weiterhin ergaben die Beobachtungen an Tieren, daß Trypaflavin eine starke, lokale Reizwirkung hatte, eine Leukozytose hervorrief, den pH auf die saure Seite verschob, den Blutzucker in kleinen Dosen steigerte und in großen senkte.

Beim Menschen gaben Leber- und Nierenschäden, Veränderungen des Blutbildes und Störungen des Stoffwechsels Anlaß zu Bedenken. "Kurz aufeinanderfolgende Injektionen kleinerer Mengen erzeugen ebenfalls schwere Schädigungen, pathologische Veränderungen in Leber und Niere ..., Zerfall von Erythrozyten und Störungen im allgemeinen Stoffwechsel." (55)

In den fünfziger Jahren wurde immer deutlicher, daß das Trypaflavin neben seinen ungünstigen Wirkungen, keine Besserung bei Encephalitiden bewirken konnte (43).

43 Urotropin

Das Urotropin, ein hexamethylentetraminhaltiges Präparat, das vorzugsweise zur Behandlung von Harnwegsinfekten empfohlen wurde, war eines der ersten "erfolgversprechenden" Medikamente im Kampf gegen die Encephalitis lethargica. Es wurde von Netter, Economo und teilweise auch von Schacherl meist in Kombination mit anderen Medikamenten angewandt.

Obwohl die Wirkungsweise noch nicht hinlänglich aufgeklärt war, nahm man eine desinfizierende Wirkung an. "... und daneben noch Urotropin, letzteres wegen seiner eventuellen desinfizierenden Wirkung durch Formalinabspaltung." (33)

Solange noch ein gutes Allgemeinbefinden vorlag, gaben die Wiener Ärzte das Mittel oral. "Das Urotropin verabreichen wir ebenfalls gleichzeitig mit der Jod- und Vaccineurinmedikation, jedoch meistens bloß intern, und geben 1 - 2 g pro Tag." (34)

In schweren Fällen, wo Patienten wegen einer starken Benommenheit nicht schlucken konnten, wurde Urotropin intravenös injiziert. "In dem Bestreben der Desinfektion des Organismus gab man zunächst große Dosen von Urotropin. Es wurde bis 10 cm^3 einer 40 %igen Lösung an mehreren (drei bis vier) aufeinanderfolgenden Tagen intravenös gegeben, und es ist gar nicht zu bezweifeln, daß auch schwere Fälle auf diesem Wege durchgebracht wurden." (91)

Die Diskussion um die Wirksamkeit des Urotropins begann früh. Während die Wiener Klinik von der klassischen Kombinationstherapie überzeugt war, widersprachen andere Forscher energisch. "Diese kombinierte Therapie von Jod, Vaccineurin und Urotropin möchte ich die klassische nennen, da sie bei weitem die besten Resultate gibt." (34)

Während einige das Urotropin vollkommen ablehnten (117), sahen andere in seiner Liquorgängigkeit eine Möglichkeit, die Krankheit an Ort und Stelle zu bekämpfen, glaubten aber trotzdem nicht an seine Wirksamkeit. "Selbstverständlich wird auch Urotropin als eines der wenigen Medikamente, die in den Liquor übergehen, empfohlen ...Ob es wirklich wirksam ist, möchte ich mit Umber bezweifeln." (112)

In den fünfziger Jahren wurde das Urotropin neben dem Trypaflavin als unwirksam abgelehnt (43), nachdem es lange den damit behandelnden Ärzten nur als Notbehelf gedient hatte. Etwa 1960 wurde es endgültig aus dem Handel gezogen.

44 Jod

1811 entdeckte B. Courtois in der Asche der Meeresalgen das Jod. Seine bakterizide und fungizide Wirkung wurde früh erkannt und genutzt, obwohl der Wirkungsmechanismus nicht bekannt war.

Economo führte das Jod in die Encephalitistherapie ein, denn er war von seiner heilenden Wirkung überzeugt. Er konnte "... nur bei intravenöser Jodapplikation eine in der Mehrzahl der Fälle bessernde und sehr oft fraglos heilende Wirkung sehen ..." (31)

Die intravenöse Applikation war außerordentlich schwierig, weil das Jod die Venen stark strapazierte. "Bei der großen Anzahl von Einspritzungen, welche der Encephalitiker braucht, soll nur ein mit der Technik sehr vertrauter Arzt dieselben vornehmen und derselbe wird wohl imstande sein, wenn er bei großer Vorsicht zuerst die distalsten kleinen Handvenen für die Einspritzungen verwendet und im Laufe der weiteren Therapie erst zu den proximalen Venen fortschreitet und jedesmal die Seite für die Injektion wechselt ..." (32)

Um die Venen zu schonen, wurde eine höher konzentrierte Jodlösung als das ursprünglich verwendete Presojod entwickelt, da vom Presojod "ganz gewaltige Quantitäten intravenös gegeben werden: 100 bis 150 cm^3. Es war das eine Prozedur, der die Venen des Kranken auf die Dauer nicht standhielten ..." (91)

Der Vorteil der von Stiefler eingeführten Septojodlösung lag in der kleinen Menge von 10 bis 15 cm^3 pro dosi (30), da es zehnmal konzentrierter war als die Preglsche Jodlösung.

Von Klemperers 10 %iger Jodnatriumlösung wurden 2 bis 3mal wöchentlich 50 cm^3, von der 33 %igen Jodnatriumlösung 2 bis 3mal wöchentlich 20 cm^3 injiziert (30). Bei allen Lösungen sollte man auf die Frische achten, da sonst schwere Entzündungen zu befürchten waren (30).

Hatte ein Arzt Schwierigkeiten, intravenös zu injizieren, wurde von dieser Form der Jodapplikation vollkommen abgeraten, obwohl die interne und intramuskuläre Jodapplikation nicht die Wirkung der intravenösen erreichten. Statt dessen sollte er "intramuskuläre Injektionen jodierter Öle versuchen, also z.B. 3mal wöchentlich 2 - 5 cm^3 Jodipin oder besser das französische Präparat Lipjodol Lafay, 3mal wöchentlich 2 cm^3, oder man gebe 1mal wöchentlich 5 cm^3 dieses Öles intramuskulär, im ganzen 5 Wochen hindurch." (32)

Neben der Venenentzündung wurde die Ideosynkrasie von den mit Jod behandelnden Ärzten als zweite große Gefahr angesehen, der sie mit langsamer Dosissteigerung begegnen wollten (30).

Während einige Ärzte die Jodtherapie als die einzige Möglichkeit verteidigten, wandten andere das Jod nur als Notbehelf an, und wieder andere kritisierten das Jod als gefährlich und unwirksam. "Die Resultate zeigen ferner, daß Jod im Serum nur mäßige antiseptische Kraft entfaltet; gleichzeitig wirkt es aber auch auf die Phagozytose ziemlich hemmend und auf das Epithel stark reizend." (13)

Stern sprach der Jodtherapie eine sekundäre Rolle zu und Busse forderte eine Nachuntersuchung der "geheilten Fälle". Trotz der Kritik wurde das Jod neben der Serotherapie in den dreißiger Jahren angewandt.

45 Andere nur mäßig oder punktuell erfolgreiche Medikamente

451 Elektrokollargol

Einige Ärzte meinten, in der Therapie mit Elektrokollargol das beste Verfahren gefunden zu haben. "Bei diesen Versuchen schienen mir zwei Mittel am wirksamsten zu sein, nämlich Trypaflavin und Elektrokollargol (beide intravenös). Ich hatte dabei den Eindruck, daß letzteres dem ersteren vielleicht noch vorzuziehen sei, obgleich ich es allerdings nicht bestimmt beweisen kann." (115)

452 Dispargenininjektionen

Außerdem wurden einige Erfolge nach Dispargenininjektionen gemeldet. "... in Kiel, z.B. nach Dispargenininjektionen (täglich 5 - 10 ccm intravenös) auffallende Besserungen selbst in einem Fall mit Vaguslähmung sah." (112)

453 Eukupin und Vuzin

Obwohl die Versuche mit Eukupin und Vuzin günstig verliefen, blieben die Beweise aus. "Neuerdings haben wir auch Vuzininjektionen anscheinend mit Erfolg versucht. Doch läßt sich noch nichts Sicheres sagen." (9)

454 Versuche der fünfziger Jahre

Mit Ascorbinsäure, Peroxydase und Methylenblau wurden Erfolge erzielt.
Sulfonamide, Streptocid wurden klinisch untersucht, versagten aber.

Die Versuche, die verschiedenen Encephalitiden mit Antibiotika zu heilen, verliefen ebenfalls erfolglos (43).

46 Virostatica

461 Entdeckung des Infektionsmodus und die daraus folgenden Richtlinien der Therapie

Als 1956 der experimentelle Beweis dafür erbracht wurde, daß die Virusnukleinsäure der "alleinige Träger all jener biologischen Eigenschaften sein kann, welche eine Zelle zur Vermehrung eines Virus anzuregen vermögen" (119), begann eine neue Epoche in der Behandlung der Viren.

Der inneren Desinfektion folgte das gezielte Bestreben, "entweder die Virusvermehrung, d.h. die Nukleinsäuresynthese und/oder die Proteinsynthese" zu hemmen "oder die infizierte Zelle vor Schädigung" zu schützen (121).

Die Ehrlichschen Forderungen wurden entsprechend den Anforderungen der Virustherapie folgendermaßen umgewandelt:

"1. Die Wirkung sollte entweder spezifisch gegen das aktive Virus oder dann gegen die virusbedingte Zellschädigung gerichtet sein.

2. Es sollte möglichst ein breites Anwendungsspektrum bei verschiedenen Viruserkrankungen haben.

3. Es sollte nicht toxisch sein.

4. Der Effekt sollte auch nach dem Auftreten von Symptomen noch vorhanden sein.

5. Es sollte im Verlaufe der Behandlung keine Resistenz der Erreger ... auftreten." (105)

462 In Tierversuchen erprobte Virustherapie und -prophylaxe

Bedingt durch die Strukturaufklärung und die Erkenntnisse in der Vermehrung der einzelnen Viren, wurden Anfang der sechziger Jahre große Fortschritte in der Erforschung von Virostatica gemacht.

Biguanide und Glyoxalanaloge wurden an Mäusen und Menschen erprobt und erwiesen sich meist als erfolgreich. "Es kann geschlossen werden, daß Biguanide und Glyoxalderivate wohl wenig toxisch sind, daß aber doch ihre spezifische Wirkung gegen Virusinfektionen ausgeprägter sein sollte." (106)

Isatin-ß-thiosemikarbazon (ITS) wurde ebenfalls im Tierexperiment erprobt. N-Methyl-ITS, N-Hydrosy-methyl-ITS und N-Aethyl-ITS waren zwar gegen Vakzinia-Infektionen wirksamer, wirkten aber nur wenig auf RNS-haltige Enteroviren. Dialkylsubstituierte ITS wirkte gegen RNS-Viren, z.B. Polioviren in der Zellkultur. Da die Derivate intramolekulare Wasserstoffbindungen enthielten, erklärte man sich die virushemmende Wirkung aus der Fähigkeit, Chelate, möglicherweise gleich mit der Virusnukleinsäure zu bilden (104).

Die kombinierte Gabe von 8-Globulin mit Caprochloron einerseits und Myxoviromycin andererseits waren gegen die Influenzainfektion der Maus erfolgversprechend (104).

Mit den Antibiotikaderivaten Helenin, Statolon und Myxoviromycin wurden leider nur in der Prophylaxe Erfolge erzielt (104).

Im Mäusetest bewährten sich 5-Fluorouracil gegen die lymphozytäre Choriomeningitis und Diazouracil gegen die Polioinfektion. Die Analogen der Nukleinsäurebasen wirkten sowohl über die kompetitive Hemmung der Nukleinsäuresynthese als auch über die Hemmung der energieliefernden Reaktionen, da sie sowohl in der Wirtszelle als auch in die Viruszelle eingebaut wurden. Die Schädlichkeit der Basenanalogen versuchte man auszuschließen, indem man sie auf das infizierte Gebiet beschränkte (104).

463 Beim Menschen lokal und systematisch angewandte Virostatica

Der lokale Einsatz von 5-Jod-desoxyuridin (JUDR) (59, 104) und Arabinofuranosyl-cytosin (AFC) (104) in Salbe und 1 %iger Lösung gegen die menschliche Herpes-Keratitis war deshalb etwas wesentlich Neues, weil mit der Therapie erst nach dem Auftreten von Symptomen begonnen wurde. Zwar reagierten nicht alle Herpes-Stämme gleich, und es traten auch mildere Rezidive auf, aber die totale Zelldestruktion konnte verhindert werden (104).

Heute ist bei der seltenen Herpes-Meningoencephalitis, die ohne Hautmanifestation einhergeht und meist tödlich verläuft, die Gabe von Jod-desoxyuridin (400 mg/kg) (120) die einzig lebensrettende Therapie.

Da die Mortalität der Herpes-simplex-Meningoencephalitis 50 % beträgt, raten die heutigen Therapeuten, die Behandlung mit Virostatica sehr früh nach der klinischen Diagnose zu beginnen. "The diagnosis should be suspected from the clinical picture of fits, fever, personality change, and localised neurological signs. Once the diagnosis has been established treatment with idoxuridine or cytarabine should be started without delay." (103)

In der Therapie der Herpes-Zoster-Meningo-Encephalitis wird heute eine Kombination von Cytarabin und Zoster-Immunglobulinen vorgeschlagen, da es sich bei dieser Erkrankung meist um immungeschwächte Patienten handelt. "Early treatment should be started with cytarabine 3 mg/kg on the first day, followed by 2 mg/kg daily by bolus intravenous injections for a further three days given with zoster immunoglobulin. This latter treatment is particularly important in immunoincompetent patients where the zoster encephalitis is part of a generalised opportunistic infection." (103)

Obwohl man sich der Nebenwirkung der Medikamente bewußt ist, "Both are toxic, causing neutropenia and thrombocytopenia" (103), besteht wegen der Gefährlichkeit der Herpex-Meningoencephalitiden häufig keine andere Wahl als die intravenöse Applikation dieser Medikamente. "Cytosin arabinoside is the chosen drug at present, and is given by rapid daily bolus intravenous injections of 3-8 mg/kg for three to five days, depending on the clinical response." (103) Wegen der starken Nebenwirkungen auf das Blutbild sollten die Blutkörperchen jeden Tag gezählt werden.

464 Nachteile der bisher vorhandenen Virostatica

Da die vorhandenen Virostatica nicht nur die Virusvermehrung behindern, sondern auch in den Zellstoffwechsel der menschlichen Zelle eingreifen, also nicht streng spezifisch sind, liegt eine hohe Giftigkeit vor.

Die vorgestellten Medikamente haben ein sehr schmales Anwendungsspektrum, denn sie wirken nur gegen die Herpes-Viren und da auch nur gegen Keratitiden und Meningoencephalitiden, nicht aber gleich gut gegen alle Stämme und gegen Hauterscheinungen.

Wenn die Mittel nach dem Auftreten der Symptome verabreicht werden, ist eine Heilung nicht völlig sicher.
Außerdem führen die bisher vorhandenen Medikamente rasch zu Resistenzbildungen (120).

Die aufgezählten Argumente zeigen, daß das Problem der Encephalitistherapie im Rahmen der Chemotherapie von einer Lösung sehr weit entfernt ist.

5 Die unterstützende Therapie der Encephalitis

51 Die Arbeit Oppenheims im Jahre 1895

511 Begleittherapie gegen die Lues

Die frühere Therapie encephalitischer Erscheinungen war durch die noch nicht mögliche Abgrenzung zur Lues erschwert. Alle Kranken wurden neben anderen Versuchen einer Therapie prophylaktisch gegen die Lues behandelt. "Wenn ich mich auch veranlaßt sah, eine Inunctionscur zu empfehlen, so habe ich doch weder damals geargwohnt, noch nachträglich den Verdacht gehabt, daß Lues zu Grunde lag." (78)

Es war wahrscheinlich, daß die versuchte Luestherapie den Encephalitikern mehr schadete als nützte. "Ich bin auf Grund aller Erwägungen überhaupt nicht geneigt, in den von mir mitgeteilten Fällen irgend eine Beziehung des Leidens zur Syphilis anzunehmen, und bezweifle nicht, daß in denjenigen, in denen Mercur oder Jodkalium angewandt wurde, die Heilung auch ohne diese Mittel eingetreten sein würde, zumal in zwei derselben unter dieser Behandlung zunächst eine Verschlechterung sich geltend machte." (81)

512 In Kombination mit der Luestherapie gemachte Behandlungsversuche

Da das Krankheitsbild der Encephalitis noch nicht fest umschrieben war und erst Stern in seiner Arbeit von 1922 eine Differentialdiagnose zu anderen neurologischen Erkrankungen ermöglichte, war es verständlich, daß die damaligen Ärzte hauptsächlich damit beschäftigt waren, den verschiedenen Verlaufsformen Prognosen zuzuordnen, und ansonsten abzuwarten.

In einigen Therapievorschlägen orientierte man sich noch an den galenischen Zeiten der Medizin, in denen Aderlaß und Abführmittel das Bild beherrschten. "Es wurde zunächst Calomel in abführenden Dosen verordnet und eine Blutentziehung vorgenommen, darauf Jodkalium verabreicht." (79)

1870 führte Wilhelm Erb die Elektrizität in die Therapie und Diagnostik der Neurologie ein. Auch in der Encephalitistherapie wurde die Elektrizität früh angewandt. "Obgleich die ursprüngliche eingeleitete Inunctionscur den Fortschritt des Leidens nicht gehemmt hatte, entschlossen wir uns doch zu einer Fortsetzung derselben und verbanden damit eine elektrische Behandlung." (80)

Indem die Patienten zur Kur geschickt wurden, hoffte man, viele Symptome zu bessern. "Besonderen Erfolg schien eine Badekur in Oeynhausen zu bringen, die dann auch wiederholt wurde." (80)

513 Kritik an Oppenheims Annahme einer infektiösen Ätiologie durch Karl Koch 1909

Der infektiösen Ätiologie stellten einige Autoren Anfang des Jahrhunderts eine traumatische gegenüber, obwohl sie bemerkten, daß die von Oppenheim beschriebenen Fälle im Gegensatz zu ihren eine unverletzte Schädeldecke aufwiesen.

Die akute progrediente Encephalitis als Frühstadium eines sich noch nicht begrenzenden Hirnabscesses sollte durch eine Operation geheilt werden, bei der es auf die Lüftung des eigentlichen Infektionsherdes ankam (60).

52 Kuranleitung der Bilz-Natur-Heilanstalt aus dem Jahre 1900

Zur Behandlung der Gehirnentzündung waren von Naturärzten einige Verfahren entwickelt worden. Eine wesentliche Möglichkeit sah man in den verschiedenen, bis in alle Einzelheiten beschriebenen Wicklungen des Kopfes. "Täglich 1 - 2 lauwarme (20 - 24° R) Dreiviertelpackungen mit vorhergehender 24 - 26° R. Einhüllung des Kopfes und des Halses; nachdem der Körper warm geworden, wird der Kopf nur noch nach und nach mit 26° R. Wasser mittelst Schwammes etc. genäßt. Das Haar, welches die Feuchtigkeit anzieht, dient sonach als Kompresse. Dauer nach Befinden 1 bis 2 Stunden (bei kühlen Füßen sind Wärmflaschen anzulegen)." (3)

Die Kopfwickel wurden mit den verschiedensten Sitz-, Liege- und Fußbädern, die sich minimal in Temperatur und Trocknungsverfahren unterschieden, kombiniert. "Darauf folgt 18° R. Ganzabwaschung, dabei Reiben der Beine, aber ohne Erschütterung des Körpers, oder ein 24° R. Bad, wobei die Beine ebenfalls tüchtig gerieben werden müssen, mit 20° R. sanften Übergießungen bez. Waschungen des Kopfes..."

Als Erweiterung der eben beschriebenen Baderegel sah man zwei andere Verfahren an. "Auch können außerdem 24 - 26° R. (lauwarme) Bäder Anwendung finden, wobei der Kopf sanft mitzuwaschen ist ... Desgleichen sind auch 22° R. lauwarme Sitzbäder, in manchen Fällen auch ganz milde Fußdampfbäder oder Fußbettdampfbäder in Verbindung mit öfter zu wechselnden kühlenden Kopfumschlägen von Vorteil." (3)

Bei einer alternativen Badevorschrift war man ebenso vom Erfolg überzeugt. "24° R. Bad mit Übergießung besonders des Kopfes. Darauf gut trockenreiben und sogleich in eine Dreiviertel- oder Ganzpackung, nur daß bei letzterer noch extra ein kühler Halsumschlag in Form einer Extrakompresse angelegt wird, um Blutandrang nach dem Kopfe möglichst zu verhindern. Diese Packungen werden nach 1 bis 1 1/2 Stunden gewechselt." (3)

Neben den Bädern und Kopfwickeln wurde empfohlen, auch andere Körperteile zu kühlen und zu wickeln. "Außerdem sind auch erregende Leibumschläge und Beinpackungen in freien Pausen anzuwenden, ebenfalls unter fleißigem Kühlen des Kopfes, welcher auf Leinen liegen muß." (3)

Die Kur sollte durch frische Luft und gesunde Lebensführung verstärkt werden. "Täglich 2 - 4 kleine 18 - 20° R. ableitende Klystiere. Vermeidung von Federbetten unter dem Kopf. Öffnen der Fenster, Genuß kühlender Getränke und reizlose Kost." (3)

Die allgemein stärkenden Maßnahmen wurden besonders bei der Behandlung der chronischen Fälle, deren Heilung man sich zutraute, angewandt. "Bei der chronischen Form sind strenge reizlose Kost nebst ruhigen Lebensregeln die Hauptsache der Heilung evtl. der Besserung." (3)

Besonders wurde vor einer zu starken Unterkühlung des Kopfes gewarnt. "Man wende aber um Gotteswillen ja kein Eis auf den Kopf an, dieses reizt viel zu sehr und bringt Verschlimmerung." (3)

Die Kur sollte fortgesetzt werden, bis sich die Erscheinungen gebessert hatten. "Diese Behandlung ist fortzusetzen, solange die Entzündung anhält." (3)

Viele Dankschreiben sollten von der Heilungsmöglichkeit der Erkrankung durch das Bilz-Naturheilverfahren zeugen.

53 Die begleitenden Maßnahmen von Sterns Serotherapie

531 Therapie der akuten Encephalitis

Die Encephalitiker wurden in Göttingen gepflegt wie andere Patienten mit Infektionskrankheiten auch. Besonders Schwitzkuren schienen eine Erleichterung zu bringen. Temperaturerhöhende Mittel und Injektionen von Milch sollten die Agrypnie mildern.

Pilokarpin, das nach Netters Theorie die Ausscheidung der Mikroorganismen aus der Parotis fördern sollte, wurde nicht angewandt.

Besonders wesentlich schien eine ständige Beaufsichtigung der Patienten, "da sie in den mitunter plötzlich eintretenden deliranten Verwirrtheitszuständen zu Verkehrtheiten neigen." (113)

532 Therapie der chronischen Encephalitis

Die Behandlung der chronischen Formen sahen alle Autoren "als das traurigste Kapitel dieser Erkrankung" (36) an.

In Göttingen wurde Skopolamin, Duboisin, Atropin und Coniin gegeben, wobei Coniin das schlechteste der Mittel war.

Nach Natrium cacodylicum, dessen Arsengehalt den abgemagerten Amyostatiker kräftigen sollte, wurde keine Besserung beobachtet.

Da als Ursache der Amyostase eine Leberfunktionsstörung diskutiert wurde, ernährten sich die Kranken von rein vegetabiler Kost.

Obwohl alles versucht wurde, um den chronisch Kranken zu helfen, wurden die Maßnahmen als rein Palliative angesehen (108).

54 Die begleitenden Maßnahmen von Schacherls Fiebertherapie

541 Therapie der akuten Encephalitis

Da die Vaccineurin-Fieberkur den Patienten stark belastete, empfahl die Wiener Klinik eine unterstützende Herztherapie, wobei die doppelte Wirkungsmöglichkeit des Chinins mit ausgenützt werden sollte. Chinin war neben seiner Herzwirkung eines der ersten Mittel, mit dem man Mikroorganismen in vivo abtöten konnte. "Sicher zweckmäßig, schon wegen der Herzwirkung, ist die intravenöse Injektion von 0,30 bis 0,50 Chinini hydrochlorici." (92)

Um die starken Nebenwirkungen des zusammen mit Jod verordneten Medikamentengemisches auszugleichen, wurde Arsen gegeben. "Schluckt der Patient, so gibt man ihm neben der intravenösen Jodbehandlung zweckmäßig Phenacetin, Chinin, Urotropin à 0,5 dreimal täglich. Zugleich gibt man ganz gut Arsen intern, schon um eine eventuelle Vorbeugungsmaßnahme gegen ein Chininexanthem durchzuführen. Mehr als zwei, höchstens drei Tage wird man das Pulvergemisch ohnedies wegen des zu gewärtigenden Ohrensausens und Ertaubungsgefühls, Schwindels usw. infolge der Chininnebenwirkung nicht geben können. Arsen wird dabei am besten in der Form der Fowlerschen Lösung (5,0:15,0 Wasser, zweimal täglich 15 Tropfen) gegeben." (92)

Die Urotropinbehandlung wurde mit täglicher Lumbalpunktion kombiniert.

Bei Hirndruck sollte die intramuskuläre oder subkutane Injektion von Pituitrin helfen. Die intravenöse Anwendung in einer Kochsalzverdünnung wurde bei schwindendem Puls, Singultus und Erbrechen empfohlen.

Bei vermindertem Schlafbedürfnis wurden protrahierte Vollbäder von 28 bis 29° R. bis zu 45 Minuten Dauer gegeben, außerdem einstündige Ganzpackungen und bei hartnäckigen Schlafstörungen Luminal 0,1 bis 0,3 (89).

542 Therapie der chronischen Encephalitis

Wie von allen Autoren empfohlen, benutzte auch die Wiener Klinik Scopolamin. "Bei fortgeschrittenem Rigor,der die Beweglichkeit des Patienten fast vollkommen aufzuheben vermag, ist stets ein Versuch mit Scopolamin zu machen. Es darf dabei mit dem Medikament nicht gespart werden, am besten gibt man es in Pillen zu je 0,1 mg, beginnt mit 3 Pillen täglich und steigt jeden zweiten Tag um 1 Pille bis auf 10 Pillen täglich. Auf dieser Höhe kann man ohne Gefahr beim Erwachsenen durch fünf Monate bleiben und geht dann wieder jeden zweiten Tag um 1 Pille bis auf die Anfangszahl zurück." (90)

Dabei stellten auch die Wiener Ärzte fest, daß die "Besserung den Gebrauch des Mittels nur sehr kurz" überdauert (90).

Neben lauwarmen Bädern und Einpackungen wurden Vierzellenbäder mit hohen Strömen und passive und aktive Bewegungsübungen, wobei die Muskulatur nur gedehnt und nicht gewalkt oder geklopft werden durfte, empfohlen (89).

Um einer Atrophie der Muskulatur vorzubeugen, sollten sie künstlich kontrahiert werden. "Nur hat die Faradisation dabei ganz exakt von den Reizpunkten der einzelnen Muskeln aus zu erfolgen, ganz kurz zu dauern - jeder Muskel soll nur zwei-, dreimal zucken - um gleichsam das Einrosten der Muskeln zu verhüten." (94)

Neben dieser Therapie wurden in der Wiener Klinik Versuche mit einer Hormontherapie durchgeführt, obwohl man sich der Qualität der verordneten Substanzen nicht sicher war, hoffte man auf Erfolg. "Es muß dabei dahinstehen, ob alles, was diese Bezeichnung trägt, auch wirklich Parathyreoidea und ob es nur Parathyreoidea ist." (95)

Reichte die Parathyreoidea nicht aus, wurden Polyhormone verordnet. "Am besten Polyhormone der Hypophyse, Schilddrüse, Keimdrüse und Parathyreoidea, sowie der Thymus." (95)

Da die Versuche noch nicht lange genug durchgeführt wurden, schränkte man die beobachteten Erfolge ein. "Die Beobachtungszeit für diese Art der Therapie ist allerdings noch sehr kurz, der Augenblickserfolg ist aber oft ein überraschend günstiger." (95)

Sehr zweckmäßig schienen auch "Injektionen von Calcium chloratum in 10 %iger steriler Lösung intravenös." (95) Die von Stern abgelehnte Natrium-Kakodylicum-Lösung sollte die Calciuminjektionen unterstützen. "Diese Arsentherapie wirkt erstens stark roborierend und zweitens bewirkt sie eine fast sichere Verstärkung der Calciumwirkung bezüglich des Rigors." (95)

45 Die begleitenden Maßnahmen von Economos Jodtherapie 1929

451 Die Therapie der akuten Encephalitis

Neben der kombinierten Jod-Vaccineurinkur, die in der Wiener Klinik angewandt wurde, wurde viel Wert auf eine gute Pflege der Kranken gelegt. Mund- und Hautpflege (Dekubitus) wurden wichtig genommen und Waschungen bei soporösen Patienten durchgeführt.

Bei irritativen, choreatischen Zuständen sah man in feuchten oder trockenen Packungen die Vorteile, daß sie durch die gleichmäßige Temperatur beruhigend wirken und daß sie die Selbstbeschädigung verhindern sollten (30).

Zur Beruhigung wurde Scopolamin gegeben, während die Anwendung der meisten Schlafmittel als wirkungslos bezeichnet wurde. "Dies hat wohl seine Ursache darin, daß die Gegend am Übergang des Mittels zum Zwischenhirn, in welcher wir eine für die Regulation des Schlafes wichtige Gegend zu erblicken haben und in welcher der Angriffspunkt für eine ganze Reihe unserer modernen Schlafmittel gelegen zu sein scheint, bei dieser Erkrankung in ihrer Funktion durch die Entzündungsherde unmittelbar gestört ist, so daß auch die Wirkung der Schlafmittel ausbleibt ... In Fällen, wo daher die anderen Hypnotika versagen, bewährt sich bei encephalitischen Erregungszuständen noch am besten das Morphium ..." (35)

Durch die Gabe von Pilocarpin sollten die Mikroorganismen schneller aus dem Körper ausgeschieden werden. "Mit Rücksicht auf die nicht selten bestehende Parotitis und auf die Annahme hin, daß diese Drüse die Infektionskeime länger in sich bergen könnte und sie dadurch nicht nur als Eintrittspforte dient, sondern auch immer zu neuen Reinfektionen Anlaß geben könnte, empfiehlt Netter das Pilocarpin." (35)

Von dem Versuch Salizylpräparate gegen die gleichzeitige Grippeepidemie zu verordnen, war man nicht begeistert. Dagegen schienen die Behandlung der symptomatischen Polyurie durch Pituglandol und eine roborierende Arsenkur in der Rekonvaleszenz den damaligen Ärzten vernünftig (30).

Die kombinierte Therapie von Jod, Vaccineurin und Urotropin wurde bei Benommenheit durch Lumbalpunktionen erweitert. "Ein wichtiges Hilfsmittel, das man besonders bei Zuständen schwerer Benommenheit versuchen muß, ist die Lumbalpunktion mit Ablassung des Liquors bis zu normalen Druckverhältnissen." (34)

Die Erfolge der Lumbalpunktionen wurden gelobt. "Oft klärt sich das Bewußtsein während und auch sofort nach der Lumbalpunktion." (34)

Die Gefahren, auf die Stern aufmerksam gemacht hat, wurden ebenfalls erwähnt. "Falls wirklich ein gesteigerter Druck besteht, ist es ratsam, schon am nächsten Tage die Lumbalpunktion zu wiederholen; besteht kein erhöhter Druck, so sei man mit der Lumbalpunktion vorsichtig, weil nachträgliche Beschwerden nicht gerade selten sind." (34)

Bei den Symptomen wachsenden Hirdruckes sah man ebenfalls subcutane Injektionen von Pituitrin (0,5 - 1,0 cm^3) als berechtigt an (30).

552 Die Therapie der chronischen Encephalitis

Die Therapie anderer Autoren wurde durch einige Vorschläge ergänzt.

Brom und Morphium wurde gegen die Schlaflosigkeit verabreicht.

Den psychotischen Zuständen versuchte man mit Bulbocaprin, hypnotischen Behandlungen und Psychoanalyse zu begegnen.

Die Röntgentherapie war ein weiterer Versuch, eine Besserung zu erreichen.."Ferner hat man durch Röntgenbestrahlung des Kopfes, wahrscheinlich infolge der gefäßerweiternden Wirkung derselben, die eine bessere Durchblutung der atrophischen basalen Ganglien zur Folge haben, Besserungen erzielt." (37) Durch die Röntgenisierung der Parotis sollte die Sialorrhöe bekämpft werden.

Die Therapievorschläge galten erst, wenn man alle Therapiemöglichkeiten, die für die akute Form zur Verfügung standen, auch bei der chronischen ausprobiert hatte. "... jeden Fall von Parkinsonismus vorerst wie einen akuten Fall zu behandeln, d.h. ihn unsere kombinierte Jod- und Vaccineurinkur durchmachen zu lassen ..." (36)

Um den Patienten beweglich zu halten, führte man passive Bewegungen leichten Grades, warme Bäder und leichte Massagen durch und hielt den Patienten bei leichter Ernährung zu Bewegung und Spaziergängen an. Einige günstige Wirkungen hatte man durch die radiumhaltigen Bäder von Gastein und Joachimsthal beobachtet (30).

Neben dem klassischen Skopolamin und Atropin, der hormonalen Therapie, der Malariatherapie und der Anwendung der Typhusvakzine wurde vorgeschlagen, die subokzipitale Lufteinblasung und die subokzipitale Einführung jodierter Öle zu prüfen (30).

56 Die von Meyer angewandte Iontophorese des Jahres 1939

Unter Iontophorese verstand man eine Kombination von Elektrotherapie und Arzneimitteln. Die Anwendung des Verfahrens gründete sich auf die Theorie, daß man mit Hilfe des Stromes bestimmte Arzneimittel an eine gewünschte Stelle des Körpers transportieren konnte. "Man kann infolge der Ionenwanderung beim Gleichstrom außerhalb des Körpers an seiner Oberfläche befindliche Ionen zum Eindringen in den Körper bewegen, wenn man die Ionen ihrer Wanderungsrichtung entsprechend anbringt." (70)

Neben der Stromrichtung hing die Fähigkeit einzudringen von der Ladung der Ionen ab. "Alkaloide und Metalle wandern zur Kathode und müssen demnach an der Anode appliziert werden, die Anionen (Halogene, Jod, Säureradikale, Salizyl usw.) wandern nach der Anode und müssen daher von der Kathode aus zugeführt werden." (70)

Neben der Ladung sollte die Eindringfähigkeit noch vom Atomgewicht abhängen, da leichte Ionen besser eindrangen, während schwere angeblich nur die Hautoberfläche erreichen konnten. Damit keine gegenseitige Verdrängung von schweren und leichten Ionen stattfinden konnte, wurde auf die Reinheit der Lösungen geachtet (70).

Da das Organ, das man beeinflussen wollte, zwischen den Elektroden liegen mußte und man nicht direkt durch den Knochen ging, setzte man bei der "transzerebralen Dielektrolyse" die eine Elektrode mit der Lösung entweder auf die geschlossenen Augenlider oder auf den Gehörgang, während die Gegenelektrode am Nacken angesetzt wurde (71).

Bei der spinalen Kinderlähmung, der multiplen Sklerose und der Encephalitis wurde die "transzerebromedulläre Dielektrolyse" mit Jodkalium oder Salizyl empfohlen. "Dabei wird die Anode auf die geschlossenen Augenlider, die Kathode mit den Lösungen in der Sakrolumbalgegend oder in Höhe des Erkrankungsherdes aufgesetzt und mit 3 - 4 mA 30 Minuten je Sitzung gearbeitet." (71)

57 Zusammenfassung der unterstützenden Therapie im Jahre 1957 von Regina Freymann

571 Behandlung der akuten Phase

Besonders wichtig war die gute Pflege und die sorgfältig eingehaltene Bettruhe der Kranken.

Allgemein wurde vorgeschlagen, die Immunseren in den ersten 2 bis 3 Tagen in der Kombination mit einer Sauerstofftherapie, die seit 1937 durchgeführt wurde und aus der subcutanen Injektion 1.000 bis 2.000 ccm Sauerstoff besteht, in Anwendung zu bringen. Intravenös sollten 40 %ige Glucose und Vitamine, besonders Ascorbinsäure und Vitamin B 1 gegeben werden. Die Lumbalpunktionen erleichterten den Patienten die Kopfschmerzen. Sie wurde in der ersten Krankheitswoche 1 bis 2mal wöchtentlich, später alle 8 bis 14 Tage durchgeführt. Daneben sollten Pyramidonpräparate gegeben werden.

Der Kreislauf wurde durch Strophantin und Injektionen anderer Kreislaufmittel unterstützt. "In späteren Stadien hat sich bei vegetativen Dysregulationen das Ephedrin, 0,02 - 0.025 2 - 3mal täglich, 7 - 10 Tage lang gegeben, bewährt. Von guter Wirkung ist auch die Verabreichung von Brom und Coffein." (46)

Bei schlechter Atmung wurden die Patienten künstlich beatmet. Starke Erregtheit und epileptiforme Anfälle wurden hauptsächlich mit Barbituraten behandelt. Für die Epilepsie zog man auch Operationen in Betracht.

Durch eine Vakzine-Therapie versuchte man, die Immunität der Kranken zu stimulieren.

In der subakuten Phase wurde Proserin empfohlen, das die Bildung von Acetylcholin in den Synapsen anregen sollte, während es in Wirklichkeit die Cholinesterase hemmt. Nach Gabe von Proserin (Prostigmin) wurde über eine anhaltende Bewußtseinsaufhellung, ein Nachlassen der Muskelspannung und der Läsionen unter einer Besserung des Allgemeinbefindens berichtet.

572 Die Behandlung der chronischen Phase

Obwohl mit der Röntgenbehandlung kein prozeßaufhaltender Effekt erzielt werden konnte, schrieb man ihr Erfolge bei der "Kozevnikov-Epilepsie" zu und meinte, daß die Hyperkinese nachlassen würde. Daneben wurde der Zufuhr von Luft in den Subarachnoidalraum und in die Kammern des Gehirns immer noch Bedeutung zugesprochen.

In den späteren Stadien wurde die physikalische Therapie in Anwendung gebracht. "Iono-Galvanisation mit Jod-Kalium, Diathermie, Galvano-Diathermie der befallenen Segmente, Hydrotherapie, Turnen und Massage." (46)

Eine reichhaltige Vitaminzufuhr war auch für die chronische Form der Erkrankung wichtig.

58 Heutige Maßnahmen

Da die Möglichkeit, die Encephalitis zu heilen, nicht gegeben ist, sind bis heute die unterstützenden Maßnahmen von hoher Wichtigkeit, wobei besonders auf eine Minderung des Hirndruckes, auf eine genügende Sauerstoffversorgung und auf die Bekämpfung einer Krampfneigung zu achten ist. "Obwohl eine spezifische Therapie für die meisten Encephalitisformen nicht existiert, ist eine Vielzahl von Maßnahmen notwendig. Durch Mannit oder einen Harnstoff-Invertzucker muß für eine Reduzierung des intracranialen Druckes gesorgt werden; Bekämpfung der Krampfneigung, Freihalten der Atemwege, Sauerstoffzufuhr, und zur geeigneten Ernährung kann im allgemeinen eine Magensonde gelegt und mit der intestinalen Ernährung begonnen werden. Vorbeugung und frühzeitige Behandlung von Decubitus, Pneumonie und Infektionen der Harnwege sind wichtig. Falls nötig, Gabe von Anticonvulsiva." (56)

6 Diskussion

Die Ärzte des 19. Jahrhunderts waren damit beschäftigt, die vielfältigen Symptome dem Krankheitsbild der Encephalitis zuzuordnen. Sie bemühten sich, die Prognosen der verschiedenen Verlaufsformen zu bestimmen. Eine Therapie traute man sich in der Unkenntnis der Ätiologie der Erkrankung kaum zu. Neben elektrischen Behandlungen wurden Kuren verschrieben. Die ersten Versuche, die Krankheit zu heilen waren nicht sehr erfolgreich, aber (abgesehen von den Vorschlägen der Gehirnoperation 1909) nicht schädlich für den Patienten.

Das Bild änderte sich als mit dem epidemieartigen Auftreten der Encephalitis lethargica in den zwanziger Jahren eine Fülle von Untersuchungen angestellt wurden.

Mit den Symptomen der heute auftretenden Encephalitiden hatte die Encephalitis lethargica Fieber, Unwohlsein, Nackensteife, Angina und Übelkeit mit Erbrechen, die zu Stupor, Koma und Krämpfen überleiteten, gemeinsam. Wie heute fand man Lähmungen der Hirnnerven und der Extremitäten. Bei gesteigerten Tiefenreflexen fehlten die oberflächlichen Reflexe. Pathologische Reflexe waren keine Seltenheit.

Die Encephalitis lethargica zeichnete sich durch einen gestörten Schlafrythmus, in Schlafsucht, Lethargie aber auch Schlaflosigkeit aus. Sie ging häufig mit Lähmungen des Nervus occulomotorius einher.

Die frühere Chemotherapie mit Jod,Urotropin und Trypaflavin hatte für die Patienten erhebliche Nebenwirkungen. Jod zerstörte in den hohen Dosen die Venen, hemmte die Phagozytose und führte zu Ideosynkrasien. Trypaflavin schädigte Leber und Niere, führte zu Blutbildveränderungen und störte den Stoffwechsel. Da die behandelnden Ärzte versäumten, den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten zu beschreiben, sind mögliche Erfolge schwer zu beurteilen. Mit Sicherheit können wir annehmen, daß die Nebenwirkungen im Vergleich zu den virustatischen Effekten unvergleichlich hoch waren.

Ebenfalls in den zwanziger Jahren erprobten die Göttinger Ärzte Rekonvaleszentenserum aus dem Blut akut Erkrankter. Sie führten die Untersuchungen sorgfältig durch und kontrollierten ihre Erfolge über Jahre, sodaß uns aus diesen Versuchsreihen gutes Material zur Verfügung steht. Die damaligen Wissenschaftler kamen zu dem Schluß, daß auch die spätere Applikation von Heilseren den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen könnte. Sie sahen eine der Hauptschwierigkeiten darin, ihre Erfolge von einer unspezifischen Heilwirkung der Seren abzugrenzen. Aus heutiger Sicht ist zu bezweifeln, daß es sich bei der passiven Immunisierung nach Zellinfektion durch die Viren um eine starke kausale Therapie handeln konnte. Wahrscheinlich war auch die unspezifische Komponente der Seren an den Erfolgen beteiligt.

Anfang der fünfziger Jahre gelang der Versuch, einem Mangel an Rekonvaleszentenserum durch Herstellung von Pferde- und Ziegenimmunseren zu begegnen. Die großen Gefahren der Anaphylaxie und der Hepatitis verkleinerten sich, als 1956 die Träger der Antikörper von den anaphylaxieauslösenden Stoffen befreit werden konnte. Obwohl die Immunglobuline und Hyperimmunglobuline nur wirkten, wenn sie vor der Zellinfektion appliziert wurden und zu teuer für eine breite, prophylaktische Anwendung waren, stellten sie eine Errungenschaft im Kampf gegen die Virusinfektionen dar.

Einen großen Teil der Literatur der zwanziger Jahre füllten die Versuche, mit streßbedingter Stimulation der Nebennierenrinde die Encephalitis zu heilen. Wir sehen uns hier dem unüberschaubarsten Teil der Forschung gegenübergestellt, da viele Einzelerfolge bei Injektionen von Vaccineurin, Pferde-, Heil-, Grippe-, Pneumokokken und Poliomyelitisinjektionen berichtet wurden, aber keine Statistiken oder Verlaufskontrollen vorliegen. Neben den Injektionen der Seren empfahlen einige Autoren die intravenöse Gabe von Milch und die intramuskuläre Gabe von Terpentin. Am ausführlichsten berichtete Schacherl über seine Vaccineurin-Fieberkur, lobte ihre Erfolge und warnte vor den schweren Belastungen für den Patienten, denen er mit allerlei Mitteln Herr werden wollte.

Die Injektion der verschiedenen Krankenseren bargen neben der Anaphylaxie das Risiko einer zusätzlichen Infektion. Die intramuskuläre Injektion von Terpentin war außerordentlich schmerzhaft und führte zu großen Narben.

Als Hench und Kendall 1935 Cortison isolierten und Steiger und Reichstein es 1937 synthetisierten, wendete sich das Interesse dem neuen Heilmittel zu und löste die Reiztherapie ab. In den fünfziger Jahren bestimmten Statistiken, die Erfolge bei früher Applikation beschrieben, die Behandlung der Encephalitis. In den sechziger Jahren traten die Nachteile des Cortisons stärker zu Tage. Schließlich stellten einige Autoren die Frage zur Diskussion, ob Cortison zwar durch die Unterdrükkung der mesenchymalen Reaktion die Symptome verschönere, dabei aber zu einer verstärkten Virusproduktion führte. Da auch heute Cortison häufig das einzige Mittel darstellt, das die Symptome mildert, ist die Diskussion um die Gefahren des Cortisons noch nicht abgeschlossen.

Obwohl das Interferon wegen Herstellungsschwierigkeiten und besonderer Probleme der Resistenzentwicklung heute noch nicht klinisch anwendbar ist, stellt es eine große Hoffnung dar, durch Stärkung der unspezifischen Abwehr, die Viruserkrankungen zu bekämpfen.

Nachdem einige Versuche mit unwirksamen oder risikoreichen Impfstoffen durchgeführt wurden, stehen gute Vakzine gegen die Russische-Fernost-Encephalitis, die Japanische Sommer-Herbst-Mückenencephalitis und die Frühsommer-Meningo-Encephalitis zur Verfügung.

Die älteren Ärzte verordneten den Patienten Skopolamin, verschiedene Schlafmittel, frische Luft, temperaturerhöhende Mittel, Calcium chloratum, Atropin und Salicylpräparate. Die chronische Encephalitis bekämpften sie mit Bädern, Wickeln, passiven und aktiven Bewegungsübungen, Elektrizitätsbehandlungen, durch Vierzellenbäder und Faradisation einzelner Muskelgruppen. Diese Maßnahmen erscheinen auch heute weitgehend vernünftig.

Besonders Economo führte 1919 eine Reihe fragwürdiger Therapieversuche durch, die seine Jodmedikation begleiten sollten. Schon damals warnten einige Autoren vor täglichen Lumbalpunktionen gegen Hirndruck, die von Injektionen von Pituitrin begleitet wurden. Außerdem lehnten viele die unterstützenden Maßnahmen ab. Die These, daß Pilocarpin die Ausscheidung der Viren durch die Parotis fördern könnte, klingt abenteuerlich. Ebenso die Vorstellung, daß durch Röntgenbestrahlung des Kopfes die Durchblutung der autonomen Ganglien verbessert würde. Die Gabe von Thyreoidea und der Malariatherapie trug nicht zur Besserung eines Encephalitikers bei. Die subokzipitale Gabe von Luft und jodierten Ölen war außerordentlich risikoreich. Die Verabreichung von Peptonpräparaten und Polycornoren birgt ein hohes Allergierisiko und dürfte außer einer unspezifischen Komponente nicht zur Heilung beitragen.

In späteren Therapieversuchen legte man Wert auf die subcutane Injektion von Sauerstoff, die intravenöse Injektion von Glucose, Vitaminen, kreislaufFördernden Medikamenten und Barbituraten bei starker Erregung. Die subokzipitale Luftinsufflation und die Lumbalpunktionen wurden noch in den fünfziger Jahren empfohlen. Sie werden heute nicht mehr durchgeführt.

7 Zusammenfassung

Anhand der Literatur hat sich gezeigt, daß sich das Prinzip der Behandlung der Encephalitis seit der Erstbeschreibung der Erkrankung nicht wesentlich änderte. Es konnte bis heute kein kausal wirksames Medikament gegen die Encephalitis entwickelt werden.

An die Stelle der schädlichen und zweifelhaft wirksamen Chemotherapie mit Jod, Trypaflavin und Urotropin ist das 5-Jod-desoxyuridin und das Arabino-furanosyl-cytosin getreten. Die Mittel sind ebenfalls toxisch, nicht sicher wirksam und nur gegen die Herpes-Encephalitiden anzuwenden.

Die Immunglobuline, deren Injektion in der Inkubationszeit wirkungsvoll sind, haben zum großen Teil das Rekonvaleszenten- und Tierserum verdrängt. Die Gefahr der Anaphylaxie ist dadurch geringer geworden.

Die für die Patienten belastenden Fieberkuren mit Vaccineurin, zur Stimulation der unspezifischen Abwehr, sind durch die Gabe von Kortison ersetzt worden.

Die symptomatischen Maßnahmen machten in allen Jahrzehnten den Hauptteil der Bemühungen aus. Im Gegensatz zu früher verzichtet man heute auf gewagte Experimente und unterstützt den Patienten mit diätetischen Maßnahmen, Dekubitusprophylaxe, Prophylaxe der Sekundärinfektionen, Sauerstoffversorgung, Minderung des Hirndruckes durch Wasser und Beschränkung der Krampfneigung.

Die jahrzehntelangen Bemühungen, die Virusencephalitiden zu heilen, sind noch nicht gelungen.

Literaturverzeichnis

1 Bammer, H.: ACTH- und Corticoidbehandlung neurologischer Krankheiten, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 185, S. 130, 1963

2 Bammer, H.: ACTH- und Corticoidbehandlung neurologischer Krankheiten, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 185, S. 140, 1963

3 Bils, F.E.: Das neue Naturheilverfahren, Dresden - Radebeul, 1900, S. 437 f

4 Bingel; Über Encephalitis epidemica, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 70, S. 330, 1921

5 Bock, H.E.: Grundzüge und Grenzen der ACTH- und Cortisonbehandlung, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 185, S. 431-452, 1963

6 Bock, H.E.: Grundzüge und Grenzen der ACTH- und Cortisonbehandlung, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 185, S. 450, 1963

7 Bohland, K.: Deutsche Medizinische Wochenschrift, Nr. 29, S. 1-12, 1919

8 Bohland, K.: Deutsche Medizinische Wochenschrift, Nr. 29, S. 2, 1919

9 Bonhoeffer, K.: Die Encephalitis epidemica, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Nr. 9, S. 231, 1921

10 Browning, C.H. et al.: Trypaflavin, Leopold Cassella & Co. GmbH, Frankfurt a. M., 1917, S. 1-24

11 Browning, C.H. et al.: Trypaflavin,
Leopold Cassella & Co. GmbH,
Frankfurt a. M., 1917, S. 4

12 Browning, C.H. et al.: Trypaflavin,
Leopold Casella & Co GmbH,
Frankfurt a. M., 1917, S. 16

13 Browning, C.H. et al.: Trypaflavin,
Leopold Cassella & Co GmbH,
Frankfurt a. M., 1917, S. 14

14 Buss: Über die Behandlung der Encephalitis
lethargica mit Trypaflavin,
Deutsche Medizinische Wochenschrift,
Nr. 15, S. 1-3, 1923

15 Buss: Über die Behandlung der Encephalitis
lethargica mit Trypaflavin,
Deutsche Medizinische Wochenschrift,
Nr. 15, S. 2, 1923

16 Buss: Über die Behandlung der Encephalitis
lethargica mit Trypaflavin,
Deutsche Medizinische Wochenschrift,
Nr. 15, S. 3, 1923

17 Buss, W.: Ergebnisse der Behandlung der Encephalitis
epidemica,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 130, S. 161, 1933

18 Busse, W.: Ergebnisse der Behandlung der Encephalitis
epidemica,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 130, S. 162, 1933

19 Busse, W.: Ergebnisse der Behandlung der Encephalitis
epidemica,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 130, S. 163, 1933

20 Busse, W.: Ergebnisse der Behandlung der Encephalitis
epidemica,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 130, S. 164, 1933

21 Busse, W.: Ergebnisse der Behandlung der Encephalitis epidemica,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 130, S. 166, 1933

22 Buß: Über erfolgreiche Behandlung der Encephalitis epidemica mit Trypaflavin,
Deutsche Medizinische Wochenschrift,
Nr. 30, S. 1.017, 1924

23 Casals, J. u. L.T. Webster: Close Relation between Russian Spring-Summer Encephalitis and Louping-III Viruses,
Science Nr. 2515, S. 246-248, 1943

24 Casals, J. u. L.T. Webster: Relationship of the Virus of Louping III in Sheep and the Virus of Russian Spring-Summer Encephalitis in Man,
Journal of Experimental Medicine,
Nr. 79, S. 45-63, 1944

25 Clarke, D.H.: Symposium on the Biology of Viruses of the Tick-Borne-Encephalitis Complex, Smolience, Czechoslovak., 1960,
Academie of Sciences, S. 67-75, 1962

26 Dimmel, H.: Klinische Erfahrungen über Trypaflavin,
Therapie der Gegenwart,
Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1922

27 Doerr, R. u. A. Schnabel: Das Virus der Herpes febrilis und seine Beziehungen zum Virus der Encephalitis epidemica (lethargica),
Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten,
Bd. 94(1), S. 77-79, 1921

28 Ebstein, W.: Einige Bemerkungen über die sogenannte Nona,
Berliner Klinische Wochenschrift,
Nr. 41, S. 1.005, 1891

29 Economo, C.v.: Die Encephalitis lethargica,
Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie,
Bd. 38(1), S. 253-329, 1917

30 Economo, C.v.: Die Encephalitis lethargica ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung,
Wien, Urban & Schwarzenberg, 1929

31 Economo, C.v.: Die Encephalitis lethargica ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1929, S. 93

32 Economo, C.v.: Die Encephalitis lethargica ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1929, S. 94

33 Economo, C.v.: Die Encephalitis lethargica ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1929, S. 95

34 Economo, C.v.: Die Encephalitis lethargica ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1929, S. 96

35 Economo, C.v.: Die Encephalitis lethargica ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1929, S. 99

36 Economo, C.v.: Die Encephalitis lethargica ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1929, S. 207

37 Economo, C.v.: Die Encephalitis lethargica ihre Nachkrankheiten und ihre Behandlung, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1929, S. 209

38 Economo, C.v.: Bemerkungen zur Frage der infektiösen, nicht eitrigen Encephalitis, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 124, S. 84-87, 1932

39 Ehrlich, P.: Gesammelte Arbeiten in vier Bänden, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1957, Bd. 3, S. 64

40 Ehrlich, P.: Gesammelte Arbeiten in vier Bänden, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1957, Bd. 3, S. 213

41 Ehrlich, P.: Gesammelte Arbeiten in vier Bänden, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1957, Bd. 3, S. 220

42 Fendel: Abortivverlauf eines Falles von Encephalitis lethargica nach intralumbaler Verabreichung von Grippeserum,
Münchner Medizinische Wochenschrift,
Nr. 12, S. 353, 1920

43 Freymann, R.: Die Virusencephalitiden in der Sovjetunion und in Mitteleuropa,
Bericht des Osteuropa-Institutes an der
Freien Universität Berlin, Nr. 11, 1957

44 Freymann, R.: Die Virusencephalitiden in der Sovjetunion und in Mitteleuropa,
Berichte des Osteuropa-Institutes an der
Freien Universität Berlin, Nr. 11, S. 31, 1957

45 Freymann, R.: Die Virusencephalitiden in der Sovjetunion und in Mitteleuropa,
Bericht des Osteuropa-Institutes an der
Freien Universität Berlin, Nr. 11, S. 32f, 1957

46 Freymann, R.: Die Virusencephalitiden in der Sovjetunion und in Mitteleuropa,
Berichte des Osteuropa-Institutes an der
Freien Universität Berlin, Nr. 11, S. 34f, 1957

47 Freymann, R.: Die Virusencephalitiden in der Sovjetunion und in Mitteleuropa,
Berichte des Osteuropa-Institutes an der
Freien Universität Berlin, Nr. 11, S. 37, 1957

48 Freymann. R.: Die Virusencephalitiden in der Sovjetunion und in Mitteleuropa,
Berichte des Osteuropa-Institutes an der
Freien Universität Berlin, Nr. 11, S. 38, 1957

49 Freymann, R.: Die Virusencephalitiden in der Sovjetunion und in Mitteleuropa,
Berichte des Osteuropa-Institutes an der
Freien Universität Berlin, Nr. 11, S. 63, 1957

50 Greer, W.: Männer gegen Krebs und Polio,
Bern-Stuttgart-Wien,
Alfred Sterz-Verlag, 1960

51 Grünewald, E.A.: Rekonvaleszentenserum bei Encephalitis epidemica,
Deutsche Klinische Wochenschrift,
Nr. 45, S. 1.243f, 1920

52 Hloucal, L.: Zeckenencephalitis in Böhmen und Mähren,
Schweizerische medizinische Wochenschrift,
Bd. 83, S. 78, 1953

53 Houben, J.: Fortschritte der Heilstoffchemie,
Berlin, Walter de Gruyter & Co. 1939,
S. 314-319

54 Houben, J.: Fortschritte der Heilstoffchemie,
Berlin, Walter de Gruyter & Co. 1939,
S. 316

55 Houben, J.: Fortschritte der Heilstoffchemie,
Berlin, Walter de Gruyter & Co. 1939,
S. 317

56 Huhnstock. K. und W. Kutscha; Diagnose und Therapie in der Praxis,
Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag 1973,
S. 1.011f

57 Isaacs, A. u. J. Lindemann: Virus interference.I. The Interferon.
Procudings of the Royal Societys of Medicine,
Bd. 147, S. 258-267, 1957

58 Jaksch-Wartenhorst, R.: Ober Grippe und Encephalitis,
Medizinische Klinik, Nr. 23, S. 593, 1920

59 Kaufmann, H.E. und E.D. Maloney: IDU and hydrocortisone in experimental herpes simplex keratitis,
Archiv für Ophtalmologie,
Bd. 68, S. 396-398, 1962

60 Koch, K.: Zur Kenntnis des Verlaufes und zur chirurgischen Behandlung der akuten progredienten Encephalitis nach Trauma sowie der Seitenventrikelinfektion und ihrer folgenlosen Ausheilung,
Medizinische Dissertation, Marburg 1909, S. 19f

61 Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung,
Stattgart, Georg Thieme Verlag, 1970, S. 538

62 Kuschinsky, G u. H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie,
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1970, S. 326-329

63 Lent: Zur Encephalitisbehandlung,
Deutsche Medizinische Wochenschrift,
Nr. 31, S. 1.022, 1923

64 Levkovich, E.N.: Vakzine gegen die Encephalitis,
Medicinskij rabotnik, Nr. 103, 1955

65 Levkovich, E.N. und G.D. Zasukhina: Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten,
I. Abteilung, Original 177, S. 448-453, 1960

66 Lindemann, J.: Interferenz und Interferon, in Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen,
R. Haas u. O. Vivell,
München, J.F. Lehmanns-Verlag, 1965, S. 203-220

67 Mann, L.: Zur Therapie der Enzephalitis,
Deutsche Medizinische Wochenschrift,
Nr. 35, S. 1.187, 1923

68 Metz, D.: Interferon: Das Rätsel des Antivirusfaktors,
die gelben Hefte (E.V. Behring),
Nr. 1, S. 1-6, 1976

69 Mann, L.: Interferon: Das Rätsel des Antivirusfaktors,
die gelben Hefte (E.V. Behring)
Nr. 1, S. 4, 1976

70 Meyer, E.: Grundzüge der praktischen Elektrotherapie
Leipzig, Georg Thieme Verlag, 1939, S. 56

71 Meyer, E.: Grundzüge der praktischen Elektrotherapie,
Leipzig, Georg Thieme Verlag 1939, S. 57

72 Moritsch, H.: Die Arbo-Viren, in Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen v. R.Haas und O. Vivell,
München, J.F. Lehmanns-Verlag, 1965, S. 412-494

73 Moritsch, H.: Die Arbo-Viren, in Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen v. R.Haas und O. Vivell,
München, J.F. Lehmanns-Verlag 1965, S. 467

74 Moritsch, H.: Die Arbo-Viren, in Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen v. R.Haas und O. Vivell,
München, J.F. Lehmanns-Verlag 1965, S. 482

75 Müller, H., Kruska, M. und H. Hippius: Immobilisierende Antikörper im Serum und Liquor cerebrospinales,
Zeitschrift für Neurologie
Bd. 198, S. 237-315, 1970

76 Müller, H., Kruska, J. und H. Hippius: Immobilisierende Antikörper im Serum und Liquor cerebrospinales,
Zeitschrift für Neurologie,
Bd. 198, S. 251, 1970

77 Oppenheim, H.: Die Prognose der acuten, nicht eitrigen Encephalitis,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 6, S. 375-410

78 Oppenheim, H.: Die Prognose der acuten, nicht eitrigen Encephalitis,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 6, S. 397

79 Oppenheim, H.: Die Prognose der acuten, nicht eitrigen Encephalitis,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 6, S. 400

80 Oppenheim, H.: Die Prognose der acuten, nicht eitrigen Encephalitis,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 6, S. 401

81 Oppenheim, H.: Die Prognose der acuten, nicht eitrigen Encephalitis,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 6, S. 402

82 Panov, A.G.: Verlauf der Zeckenencephalitis bei geimpften Personen,
Zurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii, Medgiz,
Nr. 9, S. 77, 1954

83 Panov, A.G.: Therapie der Zeckenencephalitis,
Kliniceskaja medicina,
Nr. 3, S. 22, 1955

84 Panov, A.G. und N.N Gorcakovskaja: Gegenüberstellung der parasitologischen und epidemiologischen Untersuchungsergebnisse bei der Zeckenencephalitis,
Zurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii,
Nr. 12, S. 43, 1953

85 Pawlowsky, E.N.: Acta medica URSS,
Nr. 3, S. 187-199, 1940

86 Pette, H.: Tierexperimentelle Studien zur Frage der Viruswanderung,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 121, S. 144-164, 1931

87 Pette, H.: Eine vergleichende Betrachtung der akut infektiösen Erkrankungen vornehmlich der grauen Substanz des Nevernsystems,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 124, S. 67, 1932

88 Pschyrembel, W.: Klinisches Wörterbuch, Stichwort: Gamma-Globulin,
Berlin, Walter de Gruyter & Co, 1969,
185.-250. Auflage, S. 399

89 Schacherl, M.: Therapie der organischen Nervenkrankheiten,
Wie, Julius Springer, 1927

90 Schacherl, M.: Therapie der organischen Nervenkrankheiten,
Wien, Julius Springer, 1927, S. 81

91 Schacherl, M.: Therapie der organischen Nervenkrankheiten,
Wien, Julius Springer, 1927, S. 83

92 Schacherl, M.: Therapie der organischen Nervenkrankheiten,
Wien, Julius Springer, 1927, S. 84

93 Schacherl, M.: Therapie der organischen Nervenkrankheiten,
Wien, Julius Springer, 1927, S. 85

94 Schacherl, M.: Therapie der organischen Nervenkrankheiten,
Wien, Julius Springer, 1927, S. 86

95 Schacherl, M.: Therapie der organischen Nervenkrankheiten,
Wien, Julius Springer, 1927, S. 87f

96 Schacherl, M.: Therapie der organischen Nervenkrankheiten,
Wien, Julius Springer, 1927, S. 89

97 Schadewaldt, H.: Das Werk Emil v. Behrings und die Anfänge der Immunologie,
die gelben Hefte (E.v.Behring)
Nr. 4, S. 145-155

98 Schadewaldt, H.: Das Werk Emil v. Behrings und die Anfänge der Immunologie,
die gelben Hefte (E.v.Behring),
Nr. 4, S. 150f, 1976

99 Schaltenbrand, G.: Die Corticoidbehandlung neurologischer Erkrankungen,
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde,
Bd. 185, S. 117, 1963/64

100 Schneider, H.: Über epidemische akute "Meningitis serosa",
Wiener Klinische Wochenschrift,
Nr. 11, S. 351, 1931

101 Sigerist, H.E.: Große Ärzte,
München, J.F. Lehmanns-Verlag, 1965,

102 Sigerist, H.E.: Große Ärzte,
München, J.F. Lehmanns-Verlag, 1965, S. 94

103 Schmith, C.C.: Diseases of the central nervous system,
British medical journal,
Nr. 4, S. 337, 1975

104 Staehelin, M. und R. Wyler: Chemotherapie und Hemmstoffe der Virusvermehrung, in Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen von R.Haas und O. Vivell,
München, J.F. Lehmanns-Verlag, 1965,
S. 221-239

105 Staehelin, M. und R. Wyler: Chemotherapie und Hemmstoffe der Virusvermehrung, in Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen von R.Haas und O. Vivell,
München, J.F. Lehmanns-Verlag, 1965,
s. 222

106 Staehelin, M. und R. Wyler: Chemotherapie und Hemmstoffe der Virusvermehrung, in Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen von R.Haas und O. Vivell,
München, J.F. Lehmanns-Verlag, 1965,
S. 229

107 Stephan, R.: Über den Wirkungsmechanismus des Trypaflavins,
Medizinische Klinik, Nr. 17, 1921

108 Stern, F.: Die Epidemische Encephalitis,
Berlin, Julius Springer, 1922

109 Stern, F.: Die Epidemische Encephalitis,
Berlin, Julius Springer, 1922, S. 175

110 Stern, F.: Die Epidemische Encephalitis,
Berlin, Julius Springer, 1922, S. 209

111 Stern, F.: Die Epidemische Encephalitis, Berlin, Julius Springer, 1922, S. 211

112 Stern, F.: Die Epidemische Encephalitis, Berlin, Julius Springer, 1922, S. 212

113 Stern, F.: Die Epidemische Encephalitis, Berlin, Julius Springer, 1922, S. 213

114 Stern, F.: Die Behandlung der epidemischen Enzephalitis, Medizinische Klinik, Nr. 30, S. 1.024-1.028, 1924

115 Stern, F.: Die Behandlung der epidemischen Enzephalitis Medizinische Klinik, Nr. 30, S. 2.027, 1924

116 Subladze, A.K. und Andzaparidze, O.G.: Die Wirkung einer neuen Vakzine in der Prophylaxe der Zeckenencephalitis, Zurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii, Medgiz, Nr. 9, S. 74, 1954

117 Umber, F.: Über Mesencephalitis epidemica, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Nr. 10, S. 261-263, 1921

118 Warren, W.: Über die Cortisonbehandlung bei einigen Erregerkrankheiten des Nervensystems, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. 185, S. 185-191, 1963

119 Wecker, E.: Infektiöse Virusnukleinsäuren, in Virus- und Rickettsieninfektionen des Menschen von R. Haas und O. Vivell, München, J.F. Lehmanns-Verlag, 1965, S. 143

120 Wiesmann, E.: Medizinische Mikrobiologie, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1974

121 Wiesmann, E.: Medizinische Mikrobiologie, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1974, S. 256

122 Wiesmann, E.: Medizinische Mikrobiologie, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1974, S. 348

Herrn Privatdozent Dr. Lahôda danke ich sehr herzlich für Anregungen, Korrekturen und freundliche Gespräche.

8 Lebenslauf

Am 7. März 1950 wurde ich als zweites Kind des Oberregierungsrates Kurt Kramer und seiner Frau Hildegard Kramer, geb. Galle, in Kiel geboren.

Ich besuchte die Volksschule von 1956 - 1960 und das Gymnasium zwischen 1960 und 1968.

1968 heiratete ich den damaligen Medizinstudenten Harald Korth. Da unsere Tochter 1969 geboren wurde, widmete ich mich 2 1/2 Jahre ganz ihrer Erziehung.

Nachdem meine Familie und ich 1971 nach München übersiedelten, setzte ich im gleichen Jahr meine unterbrochene Schulausbildung im Bertolt-Brecht-Gymnasium fort. Ich legte mein Abitur im Sommer 1973 ab.

Im Wintersemester 1973/74 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität, München.

1975 bestand ich die ärztliche Vorprüfung.